

377089



SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. C.	
CLASE <u>607</u>	<u>A61</u>
SUBCLASE <u>2</u>	<u>K</u>

PATENTE DE INVENCION

Case 600-6274/I.

3700/KU/MK.

Memoria Descriptiva

sobre:

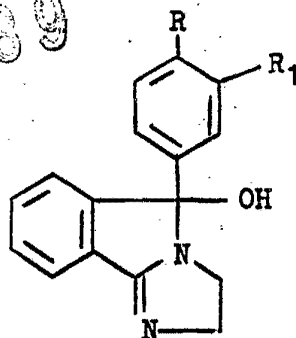
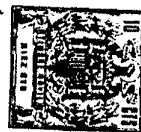
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE
IMIDAZO [2,1-a] ISOINDOL.-

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

Esta invención se relaciona con un procedimiento
para la obtención de derivados de imidazo [2,1-a] isoindol.

La presente invención proporciona particularmen-
te un procedimiento para la producción de compuestos de
5. fórmula I,

377089

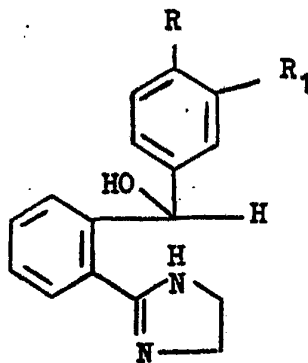


I

en donde cada una de R y R₁ significa un átomo de hidrógeno, flúor o cloro, en forma de base libre o en la forma de sal de adición de ácido.

5. Es sabido que los compuestos de fórmula I existen en varias formas iónicas y tautoméricas, y la presente invención no tiene el propósito de quedar limitada a la producción de los compuestos en la forma particular representada en la fórmula I.

10. De acuerdo con la invención los compuestos de fórmula I pueden producirse tratando un compuesto de fórmula IIa,

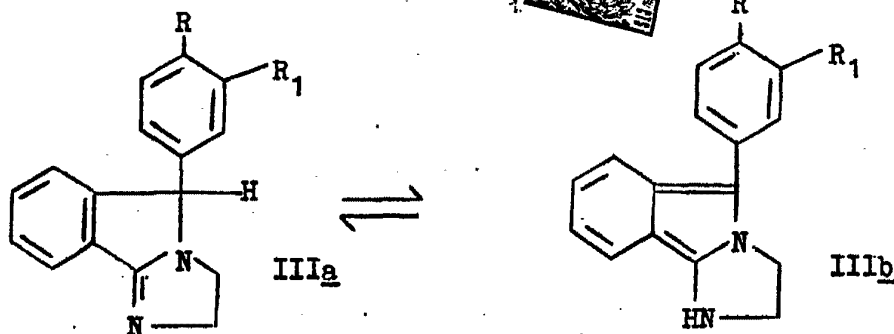


IIa

15. en donde R y R₁ tienen los significados arriba indicados, en forma de base libre o en forma de una sal de adición de ácido, con una cantidad catalítica de ácido en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, y poniendo en contacto el compuesto resultante de fórmula IIIa ó IIIb,

377089

- 3 -



en donde R y R₁ tienen los significados arriba indicados, en solución, con un agente de oxidación suave.

- La primera etapa del procedimiento es una reacción de deshidratación de tipo conocido empleando los ácidos usuales y las cantidades usuales. Esta reacción se efectúa convenientemente a una temperatura de 30° a 135°C, de preferencia 50° a 80°C. Los ácidos adecuados incluyen los ácidos orgánicos tal como los ácidos p-tolueno-sulfónico, benceno-sulfónico y acético. El disolvente puede ser, por ejemplo, un hidrocarburo, convenientemente un hidrocarburo aromático tal como benceno o tolueno, o una parafina tal como n-hexano, o un éter tal como tetrahydrofurano o éter dietílico. Como ya se ha indicado, el intermediario resultante puede existir en las formas tautoméricas IIIa y IIIb. El tautómero particular o las cantidades relativas de cada tautómero que se hallen presentes, dependerán de los factores del medio tal como el pH y el disolvente. Entre los agentes de oxidación suaves, adecuados para usarse en la segunda etapa del procedimiento se incluyen el oxígeno que puede tener la forma de aire, y el peróxido de hidrógeno. La segunda etapa se efectúa convenientemente usando un éter tal como éter dietílico o tetrahydrofurano, un hidrocarburo tal como tolueno, o un alcohol inferior tal como metanol o etanol, como disolvente, y convenientemente a aproximadamente temperatura ambiente. Por ejemplo, la mezcla

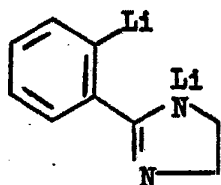


de la reacción resultante de la primera etapa puede exponerse al aire u oxígeno durante aproximadamente 2 a 10 días. Sin embargo, generalmente es más conveniente introducir burbujas de aire u oxígeno dentro de una solución del compuesto de fórmula IIIa ó IIIb en un disolvente de alcohol inferior, a temperatura ambiente. De este modo pueden obtenerse rendimientos apreciables de los compuestos de fórmula I en el transcurso de aprox. 4 horas.

5. En caso necesario, el compuesto resultante de fórmula I puede convertirse en las formas de sal de adición de ácido en la forma usual. Igualmente, las formas de sal de ácido pueden convertirse en las formas de base libre en la forma usual.

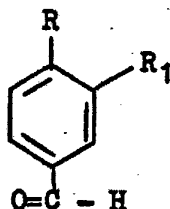
10. Los compuestos resultantes de fórmula I pueden aislarse y purificarse mediante las técnicas usuales.

15. Los compuestos de fórmula IIa usados como materiales iniciales en el procedimiento pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IV,



IV

con un compuesto de fórmula VII,



VII

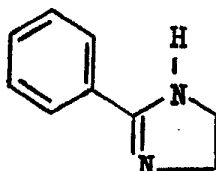
20. en donde R y R₁ tienen los significados arriba indicados, bajo una atmósfera inerte y en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, e hidrolizando el aducto resultante.



- La primera etapa del procedimiento puede efectuarse, por ejemplo, bajo una atmósfera de nitrógeno y empleando un hidrocarburo tal como hexano o heptano, o un éter tal como éter dietílico o tetrahidrofurano como disolvente. La temperatura de la reacción convenientemente es de aprox. 30° a aprox. 100° C, de preferencia la temperatura de reflujo de la mezcla de la reacción, y el periodo de reacción puede fluctuar, por ejemplo, entre aprox. 0,5 y aprox. 48 horas. La hidrólisis subsiguiente puede efectuarse mediante las técnicas usuales, por ejemplo usando agua, ácido mineral diluido o solución de cloruro de amonio.
5. 10.

En caso necesario las formas de sal de adición de ácido y de base libre de los compuestos de fórmula II_a pueden convertirse entre sí en la forma usual.

15. Los compuestos de fórmula IV, usados como materia les iniciales pueden producirse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VIII



VIII

con un compuesto de fórmula IX,



IX

20. en donde R₂ significa un radical alquilo de cadena recta que contiene de 1 a 4 átomos de carbono bajo una atmósfera inerte y en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción.

25. El procedimiento se efectúa convenientemente a una temperatura de aprox. temperatura ambiente hasta aprox. 100° C, de preferencia a la temperatura de reflujo de la mezcla de la reacción, y el periodo de reacción

377089



convenientemente es de aprox. 30° a aprox. 100°C, de preferencia la temperatura de reflujo de la mezcla de la reacción, y el periodo de reacción puede fluctuar, por ejemplo, entre aprox. 0,5 y aprox. 48 horas. La

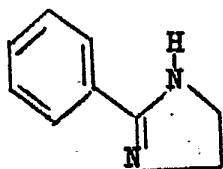
5. hidrólisis subsiguiente puede efectuarse mediante las técnicas usuales, por ejemplo usando agua, ácido mineral diluido o solución de cloruro de amonio.

En caso necesario las formas de sal de adición de ácido y de base libre de los compuestos de fórmula IIa pueden convertirse entre sí en la forma usual.

10.

Los compuestos de fórmula IV, usados como materiales iniciales pueden producirse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VIII

15.



VIII

20.

con un compuesto de fórmula IX,



IX

en donde R_2 significa un radical alquilo de cadena recta que contiene de la 4 átomos de carbono bajo una atmósfera inerte y en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción.

25.

El procedimiento se efectúa convenientemente a una temperatura de aprox. temperatura ambiente hasta aprox. 100°C, de preferencia a la temperatura de reflujo de la mezcla de la reacción, y el periodo de reacción

30.

377089



5. puede fluctuar, por ejemplo, entre 0,5 y 24 horas. El procedimiento se efectúa convenientemente usando nitrógeno como la atmósfera inerte y, por ejemplo, un hidrocarburo tal como hexano o heptano, o un éter tal como éter dietílico o tetrahidrofurano como disolvente.

Los compuestos de fórmulas VIII y IX son conocidos o pueden producirse a partir de materiales conocidos usando los métodos usuales.

10. Se sabe que los compuestos de fórmula I poseen una actividad reductora del apetito y una actividad estimulante del sistema nervioso central (véase por ejemplo la Patente Belga no. 712,596) y su uso está indicado como agentes anorexigénicos y como vigorizantes psíquicos.

15. Los ejemplos siguientes ilustran la invención.

EjemPlo 1: α -[o-(2-Imidazolin-2-il)fenil]benzhdrol

(compuesto de fórmula IIa)

20. a) Derivado N,o-dilítico de 2-fenil-2-imidazolina (compuesto IV)

25. En un matraz provisto de un agitador, condensador y embudo de gotas, y mantenido bajo una atmósfera de nitrógeno, se introducen 7,3 g (0,05 moléculas-gramo) de 2-fenilimidazolina y 80 cc de tetrahidrofurano seco. Se añaden 80 cc de n-butilolitio 1,6 molar en hexano (0,125 moléculas-gramo de n-butilolitio) en el transcurso de 10 minutos y con agitación. La suspensión se agita y se calienta al reflujo durante aprox. 1 hora para proporcionar el derivado N,o-dilítico de 2-fenil-2-imidazolina.

30 . b) α -[o-(2-Imidazolin-2-il)fenil]benzhdrol.

377089



5. Una solución de 14,6 g (0,08 moléculas-gramo) de benzofenona en 80 cc de tetrahidrofurano seco se añade a la suspensión producida en la etapa a) arriba indicada en el transcurso de media hora. La mezcla se calienta al reflujo durante media hora, se enfría en un baño de hielo y se trata con 100 cc de agua. El sólido resultante se separa mediante filtración y se cristaliza de éter/isopropanol (1:1) para dar α - \sqrt{O} -(2-imidazolin-2-il)fenil/benzhidrol. P.F. 181-184°C.

10. EJEMPLO 2: 4-Cloro- α - \sqrt{O} -(2-imidazolin-2-il)fenil/benzhidrol
(compuesto de fórmula IIa)

15. Procediendo en forma idéntica a la descrita en el Ejemplo 1, pero usando 17,3 g de p-clorobenzofenona en lugar de benzofenona, se obtiene, después de la recristalización de éter/isopropanol, el 4-cloro- α - \sqrt{O} -(2-imidazolin-2-il)fenil/benzhidrol. P.F. 134-136°C.

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

20. a) Alcohol 4-cloro- α - \sqrt{O} -(2-imidazolin-2-il)fenil/bencílico
(compuesto de fórmula IIa)

25. A una suspensión del derivado N,o-dilítico de 2-fenil-2-imidazolina producida en forma idéntica a la descrita en el Ejemplo 1 a), se le añade una solución de 11,2 g (0,08 moléculas-gramo) de p-clorobenzaldehído en 80 cc de tetrahidrofurano seco en el transcurso de media hora. La mezcla se calienta al reflujo durante media hora, se enfría en un baño de hielo y se trata con 100 cc de agua. La capa de tetrahidrofurano se separa, se seca con sulfato de magnesio, se filtra y se concentra en vacío. El residuo se cromatografía sobre gel de

30.

- 9 -
377089



sílice (250 g) y se eluye con cloroformo/metanol (9:1) para dar alcohol 4-cloro- α - \sqrt{O} -(2-imidazolin-2-il)fenil $\sqrt{7}$ bencílico.

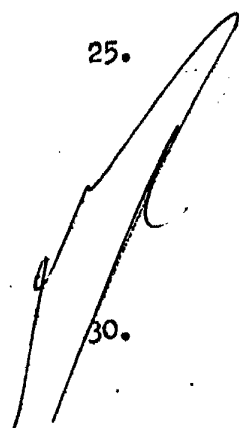
5. b) 5-(p-Clorofenil)-5-hidroxi-2,3-dihidro-5H-imidazo $\sqrt{2,1-a}$ isoindol.

10. El alcohol 4-cloro- α - \sqrt{O} -(2-imidazolin-2-il)fenil $\sqrt{7}$ -bencílico obtenido en la etapa a) arriba indicada se introduce en un matraz provisto de un tubo de Dean-Stark, conteniendo 150 cc de tolueno y 0,1 g de ácido p-toluenosulfónico. La mezcla se agita y se calienta al reflujo hasta que ya no se separa agua en el brazo lateral. La mezcla se deja luego reposar en presencia de aire durante 96 horas y el sólido resultante se separa mediante filtración para dar 5-(p-clorofenil)-5-hidroxi-2,3-dihidro-5H-imidazo $\sqrt{2,1-a}$ isoindol. P.F. 198-200°C.

15. EJEMPLO 4: 5-Hidroxi-5-fenil-2,3-dihidro-5H-imidazo $\sqrt{2,1-a}$ isoindol

20. Procediendo en forma análoga al Ejemplo 3 y usando benzaldehído en lugar de p-clorobenzaldehído, se produce alcohol α - \sqrt{O} -(2-imidazolin-2-il)fenil $\sqrt{7}$ bencílico y de éste se obtiene el compuesto del título con un P.F. de 197-199°C.

NOTA

25. 
30. 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 la solicitudes de Patente presentadas en Norteamérica y Suiza con

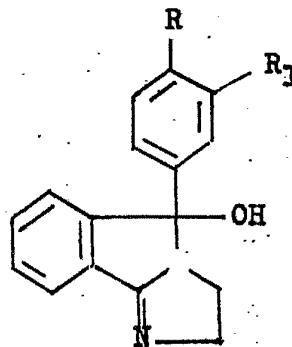
377089



fecha y número siguientes: 5 de marzo de 1969, n^o 812.948; 19 de mayo de 1969, n^o 825.954; 9 de octubre de 1969, n^o 865.179 y 20 de febrero de 1970; 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 Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE DERIVADOS DE IMIDAZO[2,1-a]ISOINDOL; caracterizándose por lo siguiente:

5. PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE DERIVADOS DE IMIDAZO[2,1-a]ISOINDOL; caracterizándose por lo siguiente:

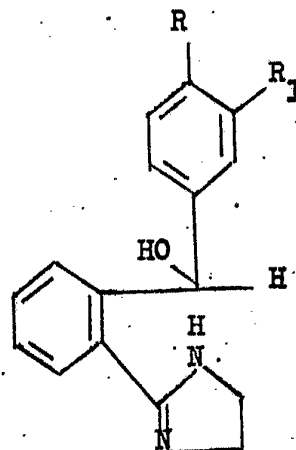
10. 1.- Procedimiento para la obtención de fórmula I,



15.

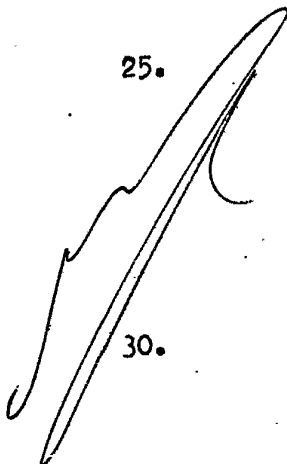
en donde cada una de R y R₁ significa un átomo de hidrógeno, flúor o cloro, caracterizado porque se trata un compuesto de fórmula IIa,

20.



25.

30.



377089

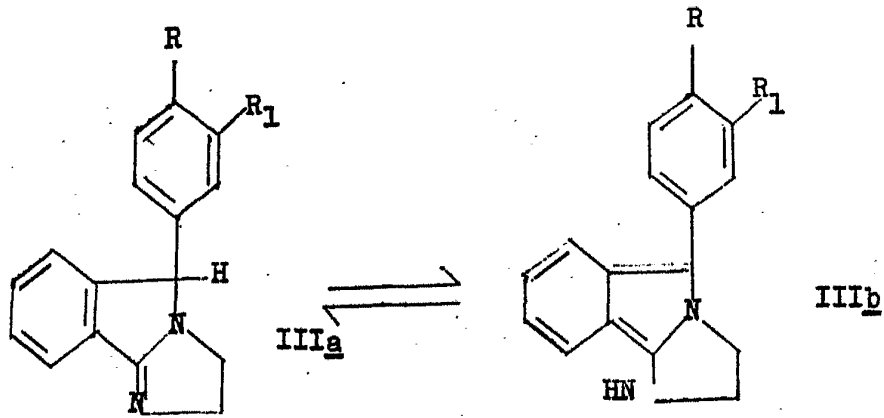
- 8



en donde R y R₁ tienen los significados arriba indicados, en forma de base libre o en forma de una sal de adición de ácido, con una cantidad catalítica de ácido, por ejemplo ácido p-toluenosulfónico, benzeno-sulfónico y acético, en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción y convenientemente a una temperatura de 30 a 135°C, y se pone en contacto el compuesto resultante de fórmula IIIa ó IIIb,

5.

10.



15.

en donde R y R₁ tienen los significados arriba indicados, en solución, con un agente de oxidación suave, por ejemplo aire, oxígeno o peróxido de hidrógeno.

20.

2.- Procedimiento para la obtención de derivados de imidazo[2,1-a]iscindol, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 11 hojas escritas a máquina por una sola cara.

25.

Madrid, - 8 SET. 1972

SANDOZ A.G.-

J. GOMEZ ACEBO Y MUDET
 (P. R. Elizabet L. Gato Fecedan)