



387658

PATENTE DE INVENCION

Case 600-6346/I

3700/RA/HW

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE <u>07</u>	<u>A61</u>
SUBCLASE <u>B</u>	<u>K</u>

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, de fórmula I,

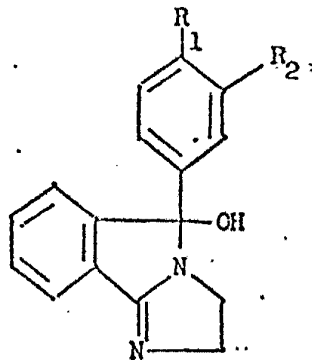
387658

- 2 -



SPAIN

600-6346 /I

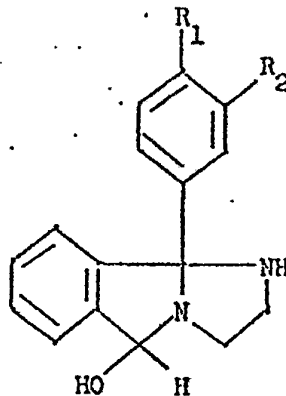


I

en donde cada una de R_1 y R_2 significa un átomo de hidrógeno,
flúor o cloro,

caracterizado porque

se trata un compuesto de fórmula II,



II

5

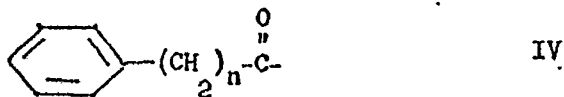
en donde R_1 y R_2 tienen los significados arriba indicados,
en un disolvente inerte y a una temperatura de 20° a 50°C, con
un agente de oxidación seleccionado del grupo que consiste de
aire, oxígeno, peróxido de hidrógeno y peróxidos de fórmula III,

$R_3\text{COH}$

III



en donde R_3 significa un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un radical alcancilo de 1 a 6 átomos de carbono, o un radical de fórmula IV,



en donde n significa 0, 1 ó 2.

5 Es sabido que los compuestos de fórmula I existen en diversas formas iónicas y tautoméricas, y la presente invención no está destinada a quedar restringida a la producción de los compuestos en la forma particular representada en la fórmula I.

El procedimiento se efectúa preferentemente a aprox.
 10 temperatura ambiente y entre los disolventes adecuados se incluyen preferentemente los disolventes polares inertes, tales como los alcoholes de 1 a 5 átomos de carbono, tales como metanol, etanol, isopropanol y butanol. Cuando se emplea aire u oxígeno como agente de oxidación, el procedimiento se efectúa convenientemente en ausencia
 15 de agua. Sin embargo, cuando se emplea peróxido de hidrógeno, el disolvente empleado puede comprender una mezcla de alcohol/agua. Entre los peróxidos adecuados se incluyen los peróxidos de etilo, isopropilo, butilo terc., benzoilo y acetilo. Los períodos de reacción adecuados pueden variar, por ejemplo, de 10 a 80 horas, pre-
 20 ferentemente de 15 a 50 horas.

SPAIN

600-6346/I

- 4 -

387658

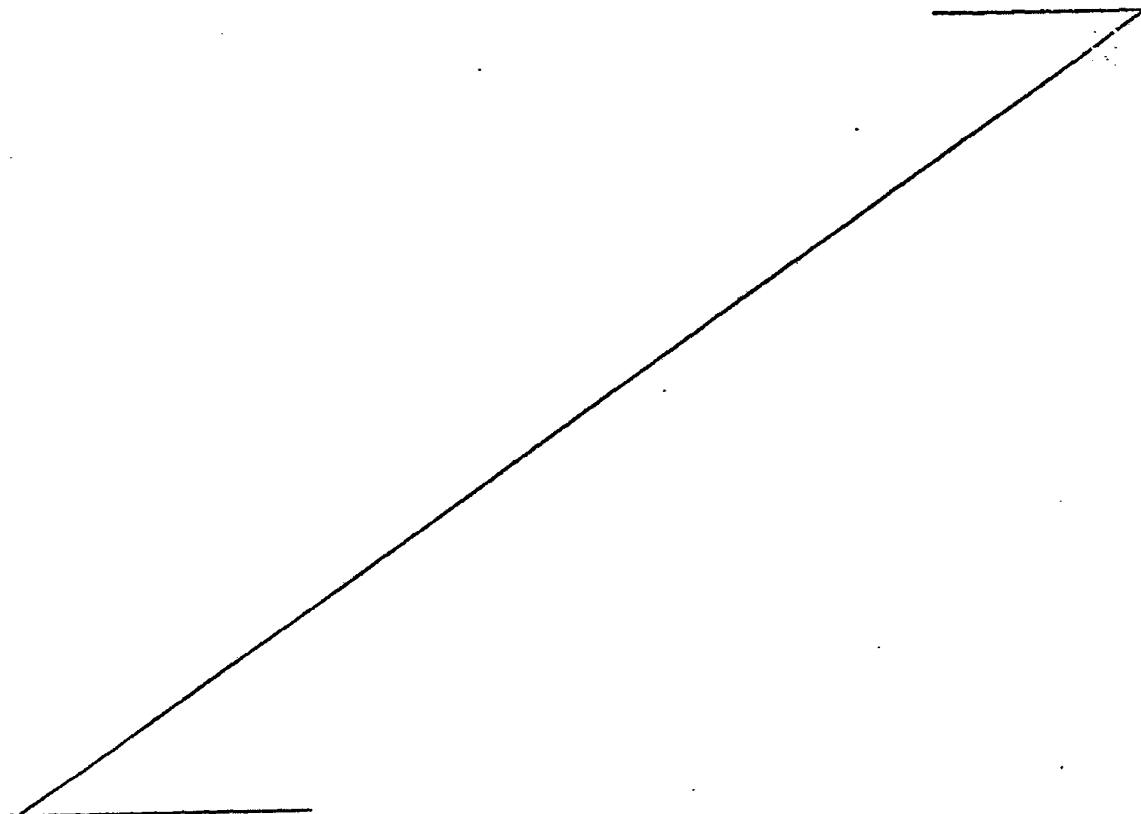


Los compuestos resultantes de fórmula I pueden aislarse y purificarse usando las técnicas convencionales. En caso necesario, las formas de base libre de los compuestos de fórmula I pueden convertirse en formas de sal de adición de ácido en la forma usual y viceversa.

Los compuestos de fórmula II, empleados como materiales iniciales, pueden producirse en la forma descrita en la Solicitud de Patente Alemana No. 1,926,477, publicada el 27 de noviembre de 1969.

Se sabe que los compuestos de fórmula I poseen una actividad reductora del apetito y estimulante del sistema nervioso central, y que, por lo tanto, su uso está indicado como agentes anorexigénicos y como vigorizantes psíquicos.

Los Ejemplos siguientes ilustran la invención.





387658

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

Una corriente de aire, secada mediante pasaje a través de una torre de sulfato de calcio, se burbujea dentro de una suspensión
5 agitada de 8,3 g de 9b-(4-clorofenil)-2,3,5,9b-tetrahidro-1H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ol en 250 cc de propanol durante 48 horas a temperatura ambiente. Una vez concluido este período, el producto resultante se aísla mediante filtración y se recrystaliza de metanol para obtener 5-(4-clorofenil)-2,3-dihidro-5-hidroxi-5H-imidazo-
10 [2,1-a]isoindol con un P.F. de 198-200°C.

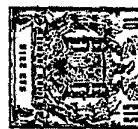
Cuando se efectúa el procedimiento arriba indicado usando oxígeno en lugar de aire, se obtiene el mismo producto.

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

15 A una suspensión de 8,3 g de 9b-(4-clorofenil)-2,3,5,9b-tetrahidro-1H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ol en 50 cc de metanol se le añaden 5,5 cc de una solución acuosa al 30 % de peróxido de hidrógeno. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. Al final de este período el producto se recoge mediante filtración y
20 se recrystaliza de metanol para obtener 5-(4-clorofenil)-2,3-dihidro-5-hidroxi-5H-imidazo[2,1-a]isoindol con un P.F. de 198-200°C.

Cuando se efectúa el procedimiento arriba indicado usando peróxido de butilo terc., peróxido de benzoilo o peróxido de acetilo en lugar de peróxido de hidrógeno, se obtiene el mismo
25 producto.

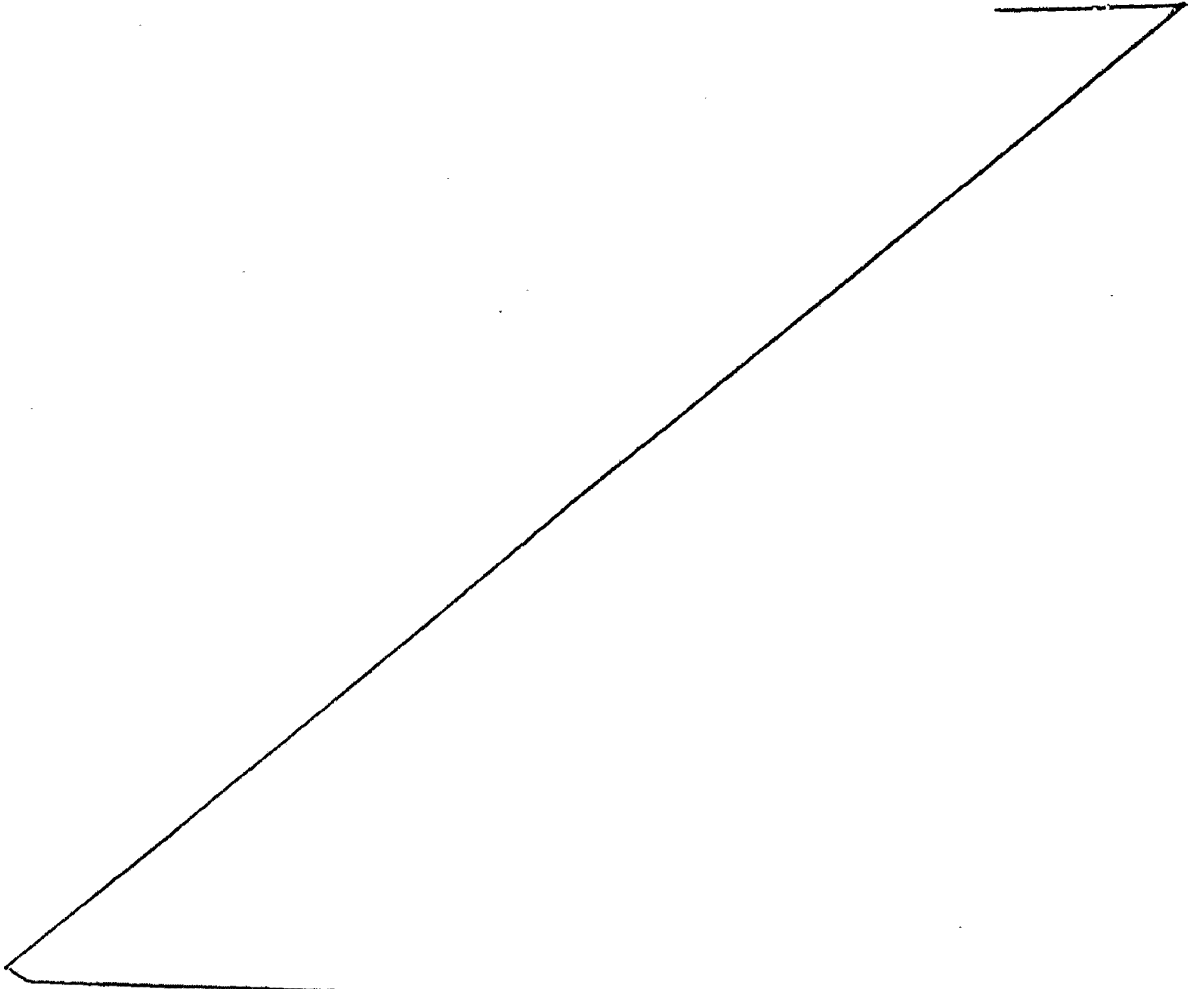
387658 - 6 -



SPAIN

600-6346 /I

Cuando se efectúa el procedimiento de cada uno de los Ejemplos 1 y 2, usando 9b-(3,4-diclorofenil)-2,3,5,9b-tetrahidro-1H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ol, 9b-fenil-2,3,5,9b-tetrahidro-1H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ol o 9b-(m-fluorofenil)-2,3,5,9b-tetrahidro-1H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ol en lugar de 9b-(4-clorofenil)-2,3,5,9b-tetrahidro-1H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ol, se obtiene 5-(3,4-diclorofenil)-5-hidroxi-2,3-dihidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol con un P.F. de 200-201°C, 5-hidroxi-5-fenil-2,3-dihidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol con un P.F. de 197-199°C o 5-(m-fluorofenil)-5-hidroxi-2,3-dihidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol con un P.F. de 207-209°C, respectivamente.



387658

- 7 -



NOTA

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.

5.

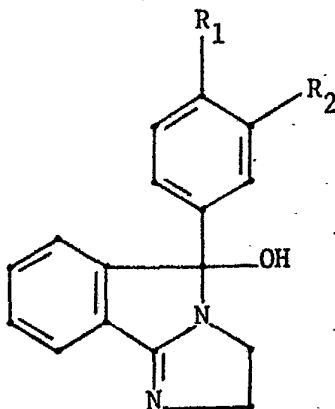
También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en Norteamérica, con fecha 29 de enero de 1970, bajo el número 6958; acogiéndose

10.

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 OBTENCION DE DERIVADOS DE IMIDAZO[2,1-a]ISOINDOL; caracterizándose por lo siguiente:

15.

1.- Procedimiento para la obtención de derivados de imidazo[2,1-a]isoindol, de fórmula I,



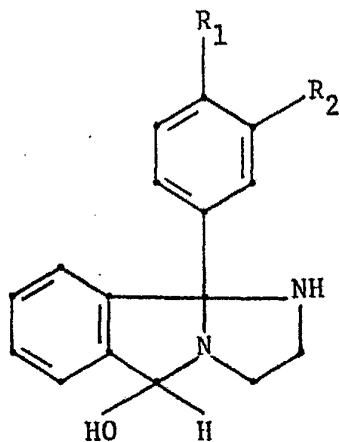
en donde cada una de R_1 y R_2 significa un átomo de hidrógeno, fluor o cloro, caracterizado porque se trata un compuesto de fórmula II,

20.

amf



16 JUN. 1973



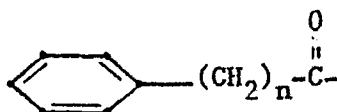
II

5. en donde R_1 y R_2 tienen los significados arriba indicados, en un disolvente inerte y a una temperatura de 20° a 50° C, con un agente de oxidación seleccionado del grupo consistente en aire, oxígeno, peróxido de hidrógeno y peróxidos de fórmula III,



III

10. en donde R_3 significa un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un radical alcanilo de 1 a 6 átomos de carbono, o un radical de fórmula IV,



IV

en donde n significa 0, 1 ó 2, preferentemente a una temperatura de aproximadamente 20° C.

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

Esta Memoria consta de 8 hojas escritas a máquina por una sola cara.

16 JUN. 1973

Madrid, I. GOMEZ ACEBO Y MUÑOZ
SANDOZ A. C. S. A. Firmados L. Gómez Fernández

m/c