

402114



PATENTE DE INVENCION

Case 600-6274./II.

3700/MO/ID.

Memoria Descriptiva 402114

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE IMIZADO

[2,1-a] ISOINDOL

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

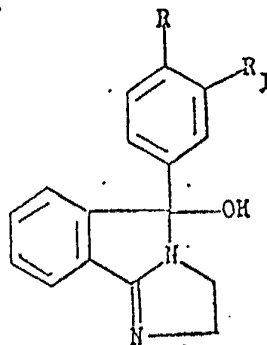
Int. Cl.²: C07D//A61K

Esta invención se refiere a un procedimiento para la obtención de derivados de imidazo[2,1-a]iscindol.

La presente invención proporciona particularmente un procedimiento para la producción de compuestos de fórmula I,

5.

402114



I

en donde cada una de R y R₁ significa un átomo de hidrógeno,
flúor o cloro,

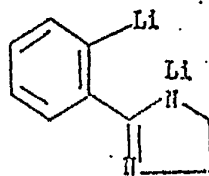
en forma de base libre o en la forma de productos de sal de adición
de ácido.

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

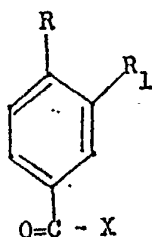
De acuerdo con la invención los compuestos de fórmula I
pueden producirse
haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IV



IV

con un compuesto de fórmula V,

402114



v.

en donde R y R₁ tienen los significados arriba indicados, y

X significa un átomo de cloro o bromo,

o un radical -OR₂,

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, 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. 0° a aprox. 100°C, de preferencia aprox. temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo de la mezcla de la reacción, y el período de reacción puede fluctuar, por ejemplo, entre aprox. 0,5 y aprox. 48 horas. La hidrólisis subsiguiente puede

402114

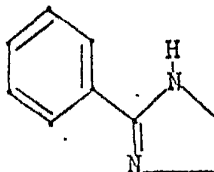


efectuarse mediante las técnicas usuales, por ejemplo usando agua, ácido mineral diluido o solución de cloruro de amonio.

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.

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

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



VIII

con un compuesto de fórmula IX,



IX

en donde R_2 tiene el significado arriba indicado, bajo una atmósfera inerte y en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción.

El procedimiento se efectúa convenientemente a una temperatura de aprox. temperatura ambiente hasta aprox. 100°C, de pre-



402114

ferencia a la temperatura de reflujo de la mezcla de la reacción, y el período de reacción puede fluctuar, por ejemplo, entre 0,5 y 24 horas. Por lo demás, el procedimiento puede efectuarse en forma análoga a la primera etapa del procedimiento para la producción de
5 compuestos de fórmula I.

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

Se sabe que los compuestos de fórmula I poseen una actividad re-
10 ductora 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^o agentes anorexigénicos y como vigorizantes psíquicos.

Los Ejemplos siguientes ilustran la invención.



EJEMPLO 1: α -[o-(2-Imidazolin-2-il)fenil]benzhdrol
(compuesto de fórmula II)

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

En un matraz provisto de un agitador, condensador y
5 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
10 calienta al reflujo durante aprox. 1 hora para proporcionar el
derivado N,o-dilítico de 2-fenil-2-imidazolina.

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

Una solución de 14,6 g (0,08 moléculas-gramo) de benzo-
15 fenona 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 resul-
tante se separa mediante filtración y se cristaliza de eter/iso-
propanol (1:1) para dar α -[o-(2-imidazolin-2-il)fenil]benzhdrol.
20 P.F. 181-184°C.

EJEMPLO 2: 4-Cloro- α -[o-(2-imidazolin-2-il)fenil]benzhdrol
(compuesto de fórmula II)

Procediendo en forma idéntica a la descrita en el
Ejemplo 1, pero usando 17,3 g de p-clorobenzofenona en lugar de
25 benzofenona, se obtiene, después de la recristalización de ..

402114



éter/isopropanol, el 4-cloro- α -[σ -(2-imidazolin-2-il)fenil]benzhdrol.
P.F. 134-136°C.

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

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

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 100 cc de éter dietílico seco. Se añaden 9⁴ cc de n-butilolitio 10 1,6 molar en hexano (0,15 moléculas-gramo de n-butilolitio) en el transeurso de 15 minutos y con agitación. La suspensión se agita durante aprox. 2⁴ horas a temperatura ambiente para proporcionar el derivado N,o-dilítico de 2-fenilimidazolina.

- b) 5-(p-Clorofenil)-5-hidroxi-2,3-dihidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol.

15 La suspensión resultante de la etapa a) que antecede, mantenida aún bajo una atmósfera de nitrógeno, se enfría en un baño de hielo hasta una temperatura interna de $10 \pm 5^{\circ}\text{C}$ y se trata por gotas con 19,1 g (0,11 moléculas-gramo) de cloruro de 4-clorobenzoilo en 75 cc de éter dietílico. La mezcla de la reacción se agita durante 20 6 horas a temperatura ambiente, luego se enfría en un baño de hielo y se trata con 25 cc de solución saturada de cloruro de amonio.

La capa de éter se separa y se lava con 50 cc de hidróxido de potasio
2 normal, se seca con sulfato de magnesio, se filtra y se concentra
en vacío. El residuo se cristaliza de metanol/tetrahidrofurano (1:1)
para dar 5-(p-clorofenil)-5-hidroxi-2,3-dihidro-5H-imidazo[2,1-a]-
5 isoindol. P.F. 198-200°C.

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

Procediendo en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 3
y usando metil-3,4-diclorobenzoato en lugar de cloruro de 4-cloro-
10 benzoilo, se obtiene el compuesto del título con un P.F. de 200-201°C.

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

Procediendo en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 3
y usando metil-3-fluorobenzoato en lugar de cloruro de 4-cloro-
15 benzoilo, se obtiene el compuesto del título con un P.F. de 200-203°C.

N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del
invento, así como la manera de realizarlo en la práctica,
debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente
20 indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle
en cuanto no alteren su principio fundamental. También
se hace constar que el invento corresponde a la sollicitu-
des de Patente presentadas en Norteamérica y Suiza con fe-
cha y número siguientes: 5 de marzo de 1969, n° 812.948;
25 19 de mayo de 1969, n° 825.954; 9 de octubre de 1969,
n° 865.179 y 20 febrero de 1970, n° 2463/70; 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
30. Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCE-

402114

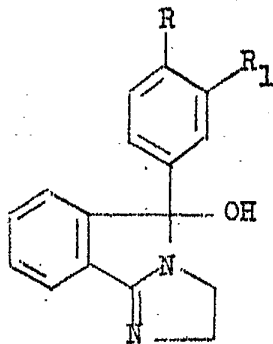
- 9 -



DIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE IMIDAZO
 [2,1-a]ISOINDOL; caracterizándose por lo siguientes:

1.- Procedimiento para la obtención de deriva-
 dos de imidazo/2,1-a/iscindol de fórmula I,

5.

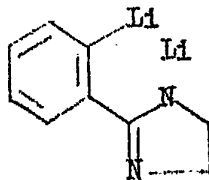


I

10.

en donde cada una de R y R₁ significa un átomo de hidró-
 geno, flúor o cloro, caracterizado porque se hace reac-
 cionar un compuesto de fórmula IV

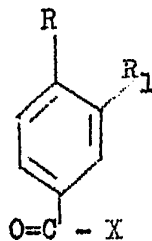
15.



IV

20.

con un compuesto de fórmula V,



V

25.

en donde R y R₁ tienen los significados arriba indica-
 dos, y X significa un átomo de cloro o bromo, o un ra-
 dical -OR₂, en donde R₂ significa un radical alquilo
 de cadena recta que contiene de 1 a 4 átomos de carbono,

30.





402114

bajo una atmósfera inerte, por ejemplo, nitrógeno, y en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo, un hidrocarburo o un éter, y se hidrolisa el aducto resultante.

5. 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 10 hojas escritas a máquina por una sola cara.

10.

Madrid, 28 AGO. 1974

SANDOZ A.G.-

L. GOMEZ ACEBO Y MODET
P. p. Firmado: L. Gaita Fernández

A large, stylized handwritten signature in black ink, written over the typed name of the signatory.

