

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

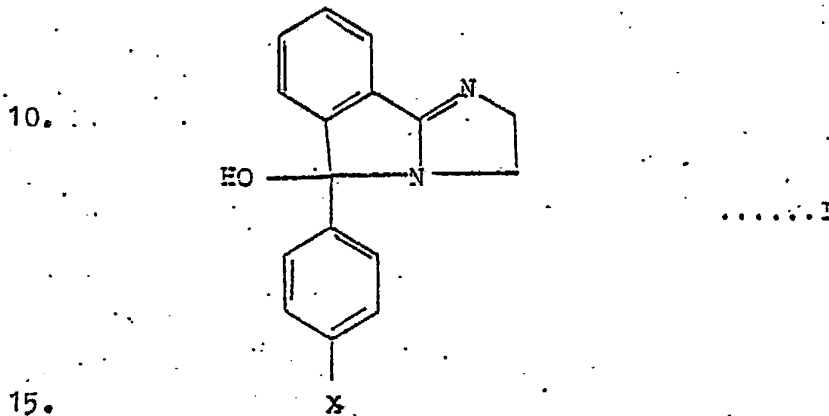
|       |    |                       |         |       |
|-------|----|-----------------------|---------|-------|
| 19 ES | 11 | NUMERO                | 47 1968 | 10 AI |
|       | 21 | FECHA DE PRESENTACION | 21-7-78 |       |

Concedido el Registro de acuerdo con las leyes que figuran en la presente, y en virtud de lo establecido en el artículo 17 de la Ley de Patentes de 1960.

**PATENTE DE INVENCION**

|  |  |                                      |
|--|--|--------------------------------------|
| 50 PRIORIDADES:  |  |                                      |
| 91 NUMERO<br>30798   | 92 FECHA<br>22 - 7 - 1.977                   | 93 PAIS<br>Gran Bretaña              |
| 47 FECHA DE PUBLICIDAD   | 61 CLASIFICACION INTERNACIONAL<br>C07D//A61K | 62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
| 54 TITULO DE LA INVENCION<br><br>"PROCESO PARA LA PREPARACION DE IMIDAZO [2,1-a] ISOINDOLES".                      |  |                                      |
| 71 SOLICITANTE (S)<br>La Corporación organizada de acuerdo con las leyes de<br>Cánada:<br>DEIMAR CHEMICALS LIMITED |  |                                      |
| DOMICILIO DEL SOLICITANTE<br>9321 Airlie Street<br>VILLE LASALLE, QUEBEC (Cánada)                                  |  |                                      |
| 72 INVENTOR (ES)<br>Robert A. Dickinson, canadiense.   |  |                                      |
| 73 TITULAR (ES)  |  |                                      |
| 74 REPRESENTANTE<br>D. FRANCISCO GARCIA CABRERIZO<br>S/Ref.: 6.30.5555<br>N/Ref.: O.G. 34.422/AB                   |  |                                      |

- La presente invención se refiere en general a un nuevo proceso para fabricar ciertos compuestos conocidos de benzamida, heterocíclicos, biologicamente activos. Más particularmente, la presente invención es relativa a un nuevo proceso para producir imidazo [2,1-a] isoindoles de la fórmula general I:



en la que X representa el hidrógeno, halógeno en particular, flúor, cloro y bromo y alcoxi inferior.

20. Los imidazo [2,1-a] isoindoles de la fórmula general I y los procesos para su producción son generalmente descritos, por ejemplo, en las patentes británicas números 1.225.411, 1.225.412 y 1.225.413.

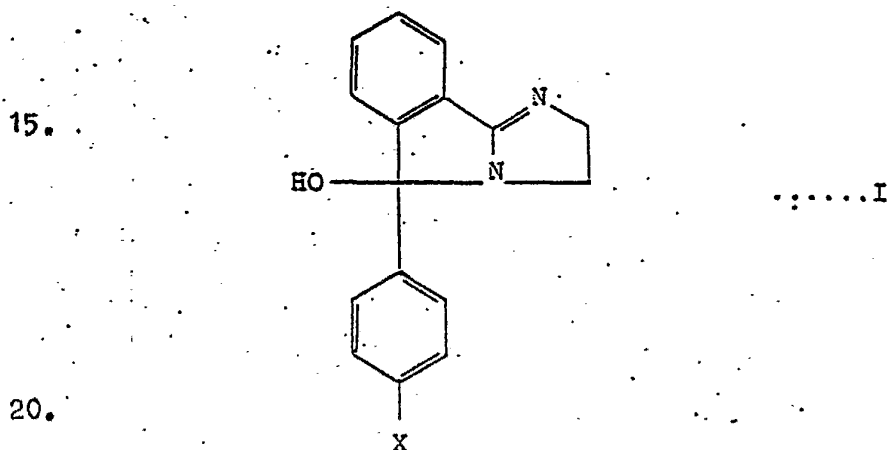
- En estas patentes se describe tales imidazo [2,1-a] isoindoles como productos biologicamente activos que son indicados por tener utilidad como energizadores psíquicos y anorécticos. Posiblemente el compuesto mejor conocido de los mismos en la actualidad es el 5-(p-clorofenil)-2,3-dihidro-5-hidroxi-5H-imidazo[2,1-a] isoindol comúnmente conocido por mazindol.
- 25.
- 30.

- La técnica anterior describe varios procesos para obtener los compuestos de fórmula I pero todos estos procesos dejan algo que desear. Por ejemplo, los procesos descritos en las patentes antes mencionadas incluyen usualmente -
5. la reducción de un compuesto de carbonilo intermedio seguida de una oxidación muy delicada. Las fases del proceso, y especialmente la última, llevan mucho tiempo. Aunque dichas patentes indican que la operación de oxidación puede efectuarse en un tiempo relativamente corto por borboteo de --
  10. aire u oxígeno debería observarse que las patentes destacan, y todos menos uno de los ejemplos específicos detallados - ilustran, una oxidación muy suave en la que la mezcla de -- reacción es simplemente contactada con aire durante un período de muchos, usualmente seis, días. Dado que el simple
  15. procedimiento de borboteo de un gas, especialmente aire, a través de una mezcla de reacción presenta generalmente pocos problemas, el énfasis puesto en el uso de la operación de oxidación muy larga indica que este procedimiento es altamente preferido. Los procesos anteriores utilizan también
  20. hidruro de aluminio de litio como agente para reducir la -- función carbonilo intermedia. Este reactivo es muy costoso, y, además, presenta un notable riesgo de incendio que, en -- pequeña escala, puede ser aceptable. No obstante, el uso de tal reactivo a gran escala, es decir a escala comercial, es
  25. muy peligroso y lleva consigo notables gastos e inconvenientes. Puede destacarse también que las mencionadas patentes se refieren a los rendimientos del proceso solamente en términos generales y los califican de "apreciables". No se da el rendimiento específico en ninguna de las tres patentes cita
  30. das y, aunque una referencia muy posterior (J. Med. Chem. 18,

177, (1975)) indica que es posible un rendimiento del 65% para la operación de oxidación, el presente solicitante - no obtuvo ni siquiera la mitad de tal cantidad de rendimiento usando el mismo proceso.

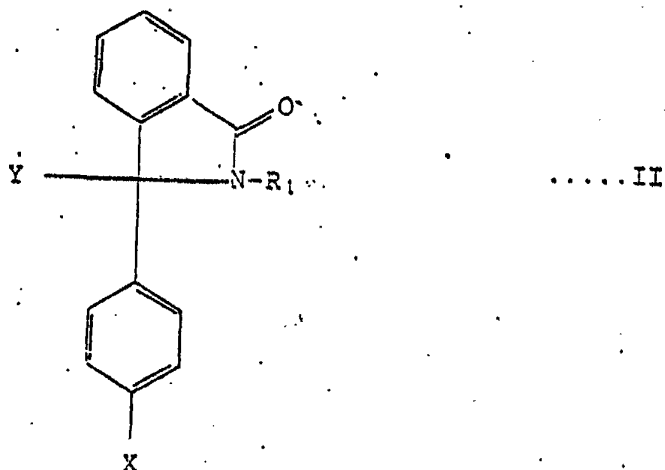
5. Un objeto de la presente invención es proporcionar un proceso mejorado para producir los compuestos de fórmula I, proceso que evite las notables desventajas de los procesos de la técnica anterior.

10. De acuerdo con la presente invención se proporciona un proceso para fabricar imidazo [2,1-a] isocindoles de la fórmula general I:



25. en la que X representa el hidrógeno, halógeno en particular flúor, cloro y bromo y alcoxi inferior, que consiste en hacer reaccionar, opcionalmente bajo un gas inerte, por ejemplo, una atmósfera de nitrógeno y/o en presencia de un disolvente inerte, por ejemplo, cloruro de metileno, a un compuesto de fórmula II:

30. ~~.....~~ (pasa a la fórmula II).

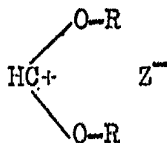


en la que  $R_1$  es alquilo inferior;

$X$  es tal como ha sido definido más arriba; e

$Y$  es  $-NR_2R_3$  o  $-O-R_4$  en la que  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  son individualmente alquilo o arilo inferior o  $R_2$  y  $R_3$  juntos representan una cadena alquileno de fórmula  $-(CH_2)_n-$  en la que  $n$  es 4, 5 ó 6, con un agente alquilante seleccionado del grupo consistente en sales de oxonio de la fórmula  $(R)_3 O^+ Z^-$  y sales de carbónio de la fórmula:

15.

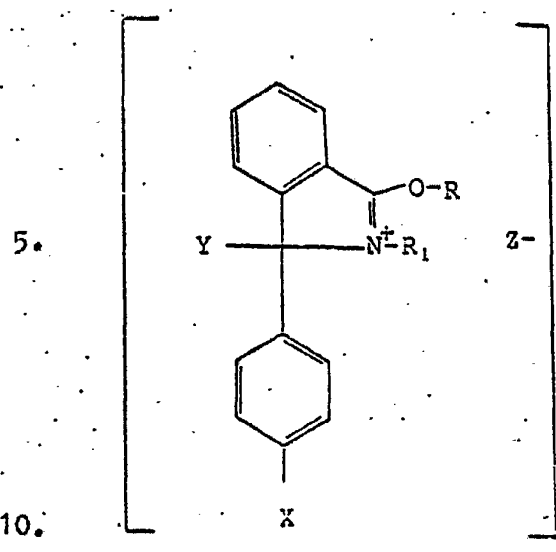


en la que  $R$  es metilo o etilo; y

$Z^-$  es el ion fluoroborato, hexacloroantimonato o hexafluorofosfato, para formar una sal correspondiente de fórmula

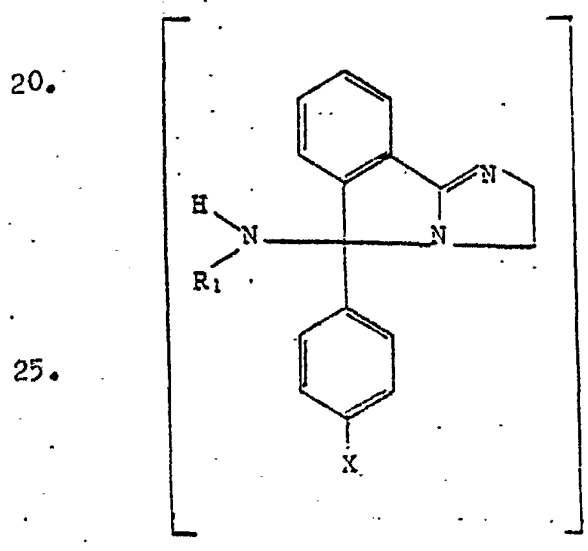
25. III:-----

30. -----(pasa a la fórmula III).



.....III

15. haciendo reaccionar bajo un gas inerte, por ejemplo, atmósfera de nitrógeno y/o en presencia de un disolvente, por ejemplo, cloruro de metileno a dicha sal con diamina etilénica para formar un producto intermedio representado por la fórmula IV:

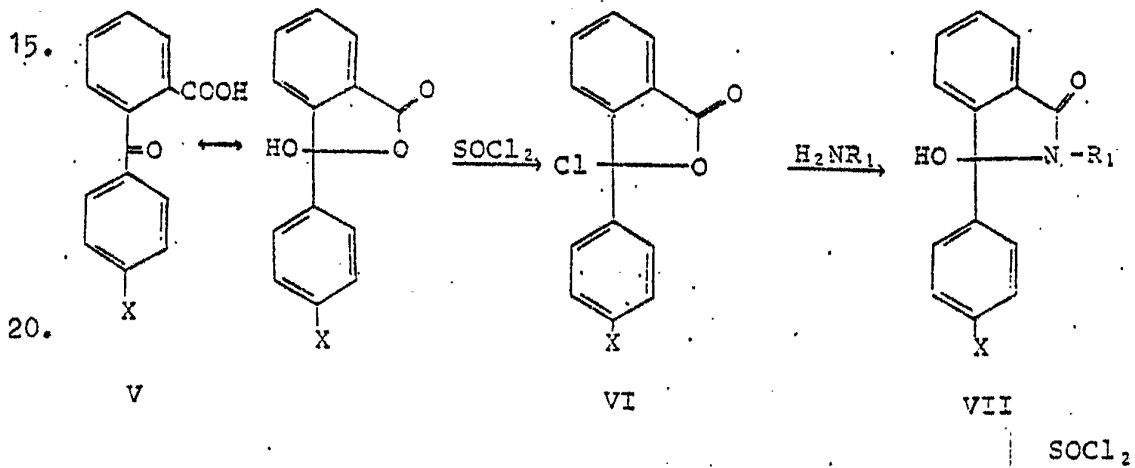


.....IV

30. compuesto que es hidrolizado en presencia de un ácido para

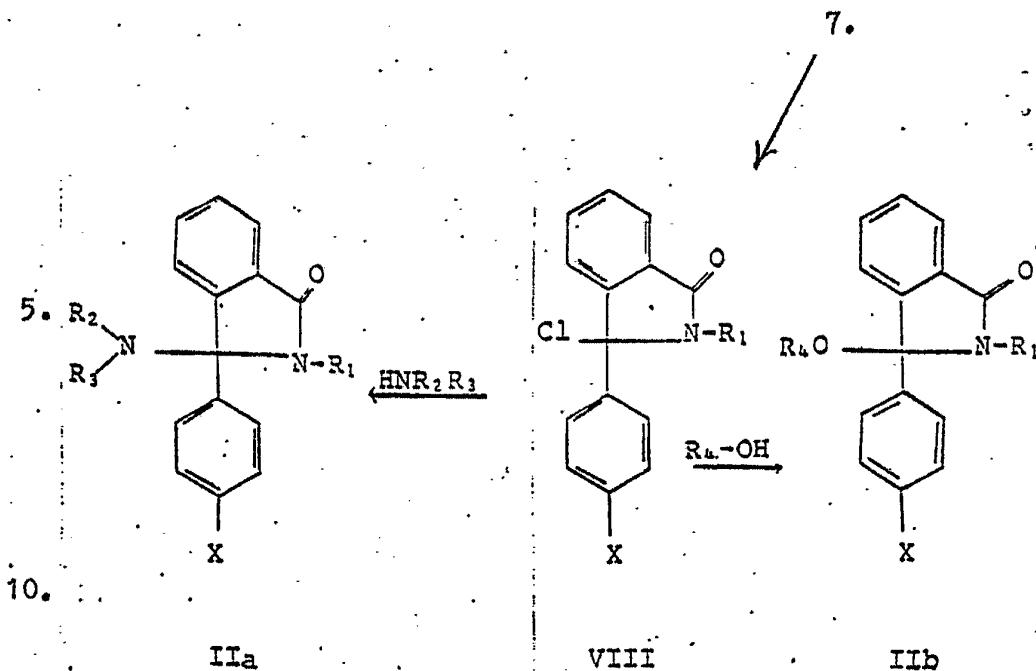
formar el compuesto deseado de fórmula I. Las reacciones antes citadas en cloruro de metileno pueden ser efectuadas a temperaturas que pueden llegar hasta el reflujo del medio de reacción.

5. Las dialquilamino lactamas de fórmula II (abajo - IIa) usadas como materiales de partida en el proceso de la presente invención son nuevos compuestos y constituyen un aspecto adicional de la presente invención. Las mismas y las alcoxi lactamas de fórmula IIb pueden ser obtenidas convenientemente a partir de los correspondientes derivados de ácido benzoil benzoico, por ejemplo, como sigue:



25.

30.



en las que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y X son tal como han sido definidos más arriba.

15. Los derivados de ácido benzoyl benzoico de fórmula V son fácilmente obtenibles (véase por ejemplo W. Graf, E. Girod, E. Schmid y W. G. Stoll, Helv. Chim. Acta, 42, - 1.085 (1.959)). A título de ejemplo, el ácido 2-(4'-clorobenzoyl) benzoico necesario como material de partida en la producción del mazindol es producido fácilmente por la reacción del clorobenceno con el anhídrido ftálico.
- 20.

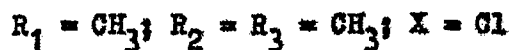
La presente invención será descrita más adelante con referencia a los siguientes ejemplos específicos pero no ha de ser considerada limitada a los mismos.

25. Ejemplos 1-6

Estos ejemplos ilustran la preparación de compuestos específicos de fórmula I utilizando los nuevos compuestos de fórmula II. Los ejemplos 1-5 ilustran la producción del compuesto preferido denominado mazindol.

30. Ejemplo 1

Preparación de mazindol a partir de dimetilamino-  
lactama - fórmula IIa:

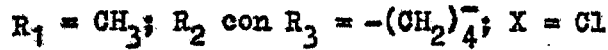


5. Se añadió dimetilamino lactama II cristalina (60 gr; 0,20 mol) a una solución de 48 gr. (0,25 mol) de fluoroborato de trietiloxonio (el fluoroborato de trietiloxonio fue preparado in situ - véase H. Meerwein, Org. Synthesis, Coll. Vol. V, 1.080 (1.973)) en 80 ml. de cloruro de metileno seco. La mezcla fue agitada en reflujo bajo nitrógeno durante 5 horas, enfriada a 0° y se añadieron 30,6 gr. (0,51 mol) de diamina etilénica durante 30 minutos. Esta mezcla fue tratada en reflujo bajo nitrógeno durante 5 horas, enfriada a 5° y se la hizo fuertemente ácida añadiendo con cuidado 200 ml. de ácido clorhídrico acuoso 4N. Al cabo de tres horas de reflujo a 40° se retiró el cloruro de metileno por destilación, y luego se basificó la mezcla (PH 8,0-8,5) con 45 ml. de hidróxido sódico al 50% en volumen. El voluminoso precipitado blanco que se formó fue filtrado y lavado con dos porciones de agua de 100 ml. Después del secado a 25° se obtuvieron 64 gr. de producto crudo. La recristalización a partir de metanol-cloruro de metileno (1:1) seguida de la suspensión en reflujo en el mismo sistema disolvente dio 35,3 gr. (62% teórico de la dimetilamino lactama IIa) de mazindol puro punto de fusión -
10. 201-202° con un valor de 6,5 en el aparato de punto de fusión capilar de Thompson-Hoover (lit. 201-202° bajo condiciones similares véase P. Aeberli et al, J. Med. Chem. 18 p. 177 (1.975)).
15. 20. 25. 30.

| <u>Análisis</u> | <u>%C</u> | <u>%H</u> | <u>%N</u> | <u>%Cl</u> | <u>%O</u> |
|-----------------|-----------|-----------|-----------|------------|-----------|
| Calculado       | 67,49     | 4,60      | 9,84      | 12,45      | 5,62      |
| Hallado         | 67,25     | 4,69      | 9,74      | 12,42      | 5,62      |

Ejemplo 2

5. Preparación de mazindol a partir de pirrolidinil lactama - fórmula IIa:

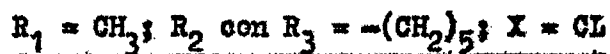


Se añadió pirrolidinil lactama (2,0 gr.; 6,1 mM),

10. disuelta en cloruro de metileno seco (3 ml.), a fluoroborato de trietiloxonio (preparado como en el ejemplo 1) (2,4 gr.; 13 mM) en cloruro de metileno (3 ml.) y se trató la mezcla en reflujo bajo hidrógeno durante 5 horas. Después del enfriamiento a 0°, se añadió diamina etilénica (3,6 gr.; 60 mM) y esta mezcla fue tratada en reflujo bajo nitrógeno
15. por espacio de 5 horas, y posteriormente agitada durante 18 horas a 25°. Se añadió ácido clorhídrico acuoso hasta que la solución era fuertemente ácida (10 ml de 4NHCL) y la mezcla resultante fue tratada en reflujo durante 3 horas. Después del enfriamiento, se añadió hidróxido sódico
20. acuoso hasta que el pH era de 7,5-8,5 (~10 ml de NaOH al 20%) y se observó una gran cantidad de precipitado blanco. La mezcla de reacción fue agitada a 0° durante 30 minutos, filtrada y el filtrado fue lavado con agua fría. El mazindol crudo así obtenido fue secado a 60° durante 18 horas y
25. posteriormente recristalizado a partir de metanol para dar 0,8 gr. (46% teórico) de mazindol puro caracterizado como en el ejemplo 1.

Ejemplo 3

30. Preparación de mazindol a partir de piperidinil lactama - fórmula IIa:



- Se añadió una solución de 1,0 gr. (2,9 mM) de dicha lactama disuelta en 5 ml de cloruro de metileno seco a 2,4 gr. (13mM) de fluoroborato de trietiloxonio (preparado como en el ejemplo 1) disuelto en 2 ml de cloruro de metileno seco. La mezcla fue tratada en reflujo bajo nitrógeno durante 5 horas y posteriormente enfriada en un baño de hielo. Se añadió diamina etilénica (3 gr.; 50mM) por goteo durante 10 minutos y la mezcla fue tratada en reflujo bajo nitrógeno durante 18 horas. Después del enfriamiento de la mezcla a 25° se añadió ácido clorhídrico acuoso (15 ml de HCl al 10%) y la mezcla ácida (pH  $\approx$  1) fue tratada en reflujo durante 4 horas. Después de la basificación de la solución resultante con hidróxido sódico acuoso (15 ml de NaOH al 10%) se separó un voluminoso precipitado blanco. Toda la mezcla fue agitada en un baño de hielo durante 20 minutos, filtrada y bien lavada con agua fría. Después del secado al aire, el precipitado fue suspendido en éter frío, filtrado y lavado con éter frío para dar 250 mg (30% teórico) de mazindol cristalino que resultó ser por comparación el mismo producto que fue obtenido en el ejemplo 1).

#### Ejemplo 4

Preparación de mazindol a partir de dimetilamino lactama - fórmula IIa:

25.  $\underline{R_1 = CH_3; R_2 = R_3 = CH_3; X = Cl}$  usando fluoroborato de dimetoxicarbonio  $((CH_3O)_2CHBF_4^-)$

30. Se suspendió fluoroborato de dimetoxicarbonio (5 gr.; 31 mM) preparado in situ de acuerdo con R.F. Borch, J. Org. Chem., 34, 627 (1.969) en 10 ml de cloruro de metileno bajo una atmósfera de nitrógeno y se añadieron 3 gr. -

- (10 mM) de dicha dimetilamino lactama. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 18 horas; la solución amarilla resultante fue enfriada a 0° y se añadieron 6,3 gr. (105 mM) de diamina etilénica durante 15 minutos. Esta
5. mezcla fue tratada en reflujo durante 5 horas, reenfriada a 0°; se añadieron 20 ml de ácido clorhídrico acuoso 4N y la mezcla fue tratada en reflujo a 40° durante 5 horas. Después del enfriamiento, la mezcla fue dividida en porciones y la fracción orgánica lavada con 10 ml de ácido clorhídrico acuoso 2N. Este licor de lavado acuoso fue combinado con la capa acuosa anterior y la mezcla fue basificada (pH ≈ 9,0) con 10 ml de hidróxido sódico al 50%. Resultó un precipitado que fue recogido por filtración, lavado con 20 ml de agua y secado, a 25°. El producto crudo fue suspendido en acetato de etilo; filtrado y lavado con acetato de etilo frío para dar 450 mg (16% de mazindol cristalino que resultó ser puro por comparación como antes.
- 10.
- 15.

#### Ejemplo 5

#### Preparación de mazindol a partir de metoxi lactama - fórmula IIb:

20. ma - fórmula IIb:



- Se añadió una solución de 500 mg (1,7 mM) de la metoxi lactama disuelta en 5 ml de cloruro de metileno seco a una solución de 370 mg (1,9 mM) de fluoroborato de trietiloxonio en 2 ml de cloruro de metileno seco mantenido bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 18 horas y luego se añadió la solución amarilla resultante (conteniendo la correspondiente sal de metoxi imidato) durante 15 minutos a una solución de 2 gr. (33 mM) de diamina etilénica en 10 ml
- 25.
- 30.

de cloruro de metileno mantenido a 0°. Esta mezcla fue --  
 agitada a temperatura ambiente durante 48 horas y luego --  
 fuertemente acidificada por la adición de ácido clorhídri-  
 co acuoso al 5% (50 ml). La mezcla fue tratada en reflujo  
 5. a 40° durante 5 horas y posteriormente dividida en porcio-  
 nes. La capa orgánica fue lavada con 10 ml de ácido clor-  
 hídrico acuoso al 5% y las capas acuosas combinadas fue--  
 ron basificadas (pH = 8,0 - 8,5) por la adición de 5 ml --  
 de hidróxido sódico al 50% en volumen. Resultó un precipi-  
 10. tado que fue retirado por filtración, lavado con 20 ml de  
 agua y secado a 60°. El producto crudo fue entonces suspen-  
 dido en éter frío, filtrado y lavado con éter frío para --  
 dar 85 mg (17%) de mazindol cristalino, caracterizándose  
 el producto como antes.

15.

Ejemplo 6

Preparación de 5-fenil-2,3-dihidro-5-hidroxi-5H-  
imidazo[2,1a]isoindol a partir de dimetilamino lactama --

fórmula IIa:  $R_1 = C_2H_5$ ;  $R_2 = R_3 = CH_3$ ;  $X = H$

Se disolvió fluoroberato de trietiloxonio (12 gr;  
 20. 63 mM) (preparado como en el ejemplo 1) en 7 ml de cloruro  
 de metileno seco. Se añadió una solución de 7,2 gr. (26 mM)  
 de la dimetilamino-lactama en 10 ml de cloruro de metileno  
 y la mezcla fue agitada en reflujo bajo nitrógeno durante --  
 5 horas. Después del enfriamiento a 0°, se añadieron 20 gr.  
 25. (330 mM) de diamina etilénica durante 15 minutos y la mez--  
 cla fue agitada bajo N<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 18 --  
 horas. La mezcla fue enfriada a 0° y se la hizo fuertemente  
 ácida con 80 ml de ácido clorhídrico acuoso 4N. Después del  
 calentamiento en reflujo durante 3 horas la mezcla fue en--  
 30. friada y posteriormente se la hizo básica por la adición de

- hidróxido sódico acuoso al 10%. El precipitado blanco voluminoso así formado fue filtrado y lavado dos veces con agua fría. El producto crudo fue secado a 60° y posteriormente recristalizado a partir de metanol para dar 4,4 gr. (68% teórico) del producto deseado en estado puro, punto de fusión 200-202° (lit. 202-203° - P. Aeberli et al, J. Med. Chem. 18, 177 (1.975)).

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de las nuevas lactamas de fórmula II:

10.

Ejemplo 7aPreparación de cloruro pseudo-ácido - fórmula VI -X = H

- A una solución de 55,3 gr. (0,47 mM) de cloruro de tionilo en 100 ml de cloroformo se añadieron 100 gr. (0,44 mM) de ácido o-benzoil benzoico (Y) y la mezcla fue calentada en reflujo durante 2 horas. El exceso de cloruro de tionilo y disolvente fue retirado a presión reducida para dar 108 gr. (100% teórico) de cloruro ácido crudo VI. Este material es usado en las fases de reacción subsiguientes sin más purificación.

20.

Ejemplo 7bPreparación de hidroxilactama - fórmula VII -R<sub>1</sub> = -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; X = H

- Se preparó una mezcla de 110 ml de una etilamina acuosa al 70% (1,7 mM de amina) y 100 ml de dioxano y se enfrió a 0°. Se añadió a la misma una solución de 24,5 gr. (0,10 mM) de cloruro ácido crudo VI (de 7a) en 50 ml de cloroformo por goteo durante 30 minutos. La mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 30 minutos y posteriormente se retiraron todos los disolventes

30.

- a presión reducida con calentamiento. El sólido crudo restante fue recristalizado a partir de benceno para dar — 19,9 gr. (79% teórico) de hidroxilactama blanca cristalina VII, punto de fusión 167-169° (lit. 168-170°, W. Graf, E. Girod, E. Schmid & W.G. Stoll, Helv. Chim. Acta, 42, — 1085 (1.959)).

Ejemplo 7c

Preparación de dimetilamino-lactama — fórmula —



10. A 15 ml de cloruro de tionilo se añadieron en porciones, durante 20 minutos, 10 gr. (39,5 mM) de hidroxilactama VII de (7b). La solución fue dejada en reposo a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se retiró el exceso de cloruro de tionilo a presión reducida. La cloro-lactama VIII sólida y cruda resultante fue disuelta en 20 ml de cloroformo y tal solución añadida a 30 ml de cloroformo que había sido saturado con gas de dimetilamina. Después de permanecer en reposo durante 10 minutos, —
15. la mezcla fue lavada con agua y la capa orgánica lavada —
20. sobre sulfato sódico. La retirada del disolvente a presión reducida dió el material cristalino crudo que fue suspendido en hexano y posteriormente filtrado para dar 7,8 gr. (70% teórico) de dimetilamino-lactama cristalina y blanca IIa, punto de fusión 116-117°.

25. Ejemplo 8a-b

Preparación de cloruro pseudo-ácido — fórmula VI

— X = Cl y su conversión en la hidroxilactama correspondiente

de fórmula VII — R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>; X = Cl

30. A una suspensión de 100 gr. (0,38 mol) de ácido 2-(p-cloro-benzoil) benzoico (V) y 2 gr. de dimetil forma

- mida en 250 ml de cloruro de metileno se añadieron durante un período de 15 minutos 51,2 gr. (0,43 mol) de cloruro de tionilo. La mezcla fue calentada cuidadosamente en reflujo y agitada en reflujo durante 3 horas dando como resultado
5. la solución del cloruro ácido intermedio VI. Esta solución fue enfriada a temperatura ambiente y añadida durante 20 minutos a 0° a 100 gr. de una solución acuosa al 40% de metilamina (1,29 mol de amina). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora, reenfriada a 0° y posteriormente se la hizo ácida con ácido clorhídrico acuoso 6N
10. (150 ml). La mayor parte del cloruro de metileno fue evaporado después de lo cual se cristalizó el producto. Los cristales así obtenidos fueron filtrados, lavados con agua fría y secados a 60° para dar 1,02 gr. (97% teórico) de la hidroxilactama VII, punto de fusión 190-194° (lit. 196-199,5°, W. Graf, E. Girod, E. Schmid & W. G. Stoll, Helv. Chim. Acta. 42, 1085 (1959)).

Ejemplo 8c(i)

Preparación de dimetilamino-lactama de fórmula --

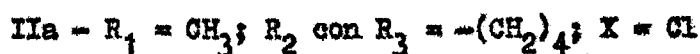
20. IIa -  $R_1 = CH_3$ ;  $R_2 = R_3 = CH_3$ ;  $X = Cl$

- A una suspensión de 46 gr. (0,17 mol) de hidroxilactama VII (de 8b) en 140 ml de cloruro de metileno a 0° se añadieron durante 20 minutos 24 gr. (0,20 mol) de cloruro de tionilo. Hacia el final de la adición, se obtuvo una
25. solución que fue calentada a 25°, agitada durante 1 hora y posteriormente reenfriada a 10°. A esta solución (de cloro-lactama VIII) se le introdujo una corriente de dimetilamina gaseosa durante un período de 15-20 minutos. La mezcla resultante fue lavada dos veces con porciones de 50 ml de
30. agua y la capa orgánica fue secada con sulfato sódico. El di

solvente y el exceso de amina fueron retirados a presión reducida para dar un producto oleoso crudo. La trituración con ciclohexano dió 45 gr. (89%) de excelente dimetilaminolactama cristalina II, punto de fusión 111-112°.

5. Ejemplo 8c(ii)

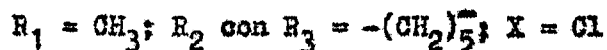
Preparación de pirrolidinil-lactama de fórmula -



- A 10 ml de cloruro de tionilo se añadieron en porciones 2 gr. (7,3 mol) de hidroxilactama sólida VII (de 8b) y la mezcla fue dejada en reposo durante 10 minutos a temperatura ambiente. El exceso de cloruro de tionilo fue retirado entonces a presión reducida para dar la cloro-lactama sólida cruda VIII que fue disuelta en 10 ml de cloroformo y se añadieron 1,3 gr. (18 mol) de pirrolidina en 5 ml de cloroformo. La mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 10 minutos y posteriormente lavada con 10 ml de agua. La capa orgánica fue secada sobre sulfato sódico y el disolvente fue retirado a presión reducida para dar 2,2 gr. (92% teórico) de la pirrolidinil-lactama en forma de aceite. Este material fue usado para la preparación del mazindol sin más purificación.

Ejemplo 8c(iii)

Preparación de piperidinil-lactama de fórmula IIa-



- A 6 ml de cloruro de tionilo se añadió cuidadosamente 1,0 gr. (3,7 mol) de hidroxilactama sólida VII (de 8b). La mezcla fue mantenida a temperatura ambiente durante 1 hora y posteriormente se retiró el exceso de cloruro de tionilo a presión reducida para dar la cloro-lactama sólida y cruda VIII que fue disuelta en 5 ml de cloruro de metile-

- no y se le añadió 1,0 gr. (12 mol) de piperidina. Después de permanecer en reposo durante 10 minutos a temperatura ambiente, la mezcla fue lavada con 5 ml de agua y la fracción orgánica secada sobre sulfato sódico. La retirada del disolvente a presión reducida dio 1,2 gr. (96% teórico) de piperidinil-lactama oleosa II. Este material fue usado directamente en la preparación de mazindol sin más purificación.

#### Ejemplo 9

10. Preparación de metoxi lactama - fórmula IIb



- Se añadieron 10 gr. (36,5 mM) de hidroxilactama sólida fórmula VII (de 8b) por porciones durante 15 minutos con enfriamiento externo a 25 gr. (210 mM) de cloruro de tionilo. Después de completar la adición se agitó la mezcla durante 20 minutos más a temperatura ambiente. El exceso de cloruro de tionilo fue retirado a presión reducida para dar la cloro-lactama sólida y cruda (fórmula VIII -  $R_1 = CH_3; X = Cl$ ). A la masa sólida se añadieron cuidadosamente 50 ml de metanol y la solución resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. El exceso de metanol fue retirado a presión reducida y el residuo fue triturado con cloroformo para dar 9,6 gr. (91% teórico basado en la hidroxilactama VII) de metoxilactama cristalina IIb, punto de fusión 83-85° (punto de fusión 83-85° - W. Graf, E. Girod, E. Schmid & W. G. Stoll Helv. Chim. Acta, 42 1085 (1.959)). Este material fue usado en la preparación de mazindol (véase ejemplo 5) sin más purificación.

#### EJEMPLOS ADICIONALES

30. Los siguientes ejemplos ilustran la producción -

- del compuesto preferido Mazindol usando como agente alquilante hexacloroantimonato de trietiloxonio y hexafluorofosfato de trietiloxonio respectivamente. Los experimentos fueron efectuados simplemente para demostrar el uso de agentes alquilantes alternativos y no se hicieron intentos para optimizar las condiciones.

Preparación de Mazindol a partir de dimetilamino

lactama - Fórmula IIa<sup>II</sup>: R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = CH<sub>3</sub>; X = Cl -

Usando hexacloroantimonato de trietiloxonio ((C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>OSbCl<sub>6</sub>)

10. Se disolvió dimetilamino lactama cristalina (6,4 gr; 21,4 mM) en 12 ml. de cloruro de metileno seco y se agregó a temperatura ambiente a una suspensión de 11,9 gr. (27,2 mM) de hexacloroantimonato de trietiloxonio (Aldrich) en 12 ml. de cloruro de metileno seco. La mezcla fue agitada en -
15. reflujo bajo nitrógeno durante 3 horas, enfriada a 5° y se añadieron 3,3 gr. (55 mM) de diamina etilénica durante 5 minutos. La mezcla fue tratada entonces en reflujo bajo nitrógeno durante 5 horas, enfriada a 5° y fuertemente acidificada por la adición de 20 ml. de ácido clorhídrico acuoso 4N. -
20. Después de un período de reflujo de 2 horas, la mezcla fue enfriada y basificada con hidróxido sódico acuoso (13 ml. - de NaOH al 25%). El producto sólido de color amarillo claro resultante fue recogido por filtración a partir del sistema de dos fases después de un período de enfriamiento de 30 minutos a 0°. Este mazindol crudo fue secado a 60° y posteriormente recristalizado a partir de metanol-cloruro de metileno (1:1) para dar el mazindol cristalino blanco que resultó ser, por comparación, el mismo producto que fue obtenido en el ejemplo 1.

30.

Preparación de Mazindol a partir de dimetilamino-

lactama - Fórmula IIa<sup>2</sup>: R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = CH<sub>3</sub>; X = Cl -  
Usando hexafluorofosfato de trietiloxonio ((C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub> O PF<sub>6</sub><sup>-</sup>).

- Se añadió una solución de 9,3 gr. (31 mM) de dimetilamino lactama<sup>2</sup> en 12 ml de cloruro de metileno seco a
5. temperatura ambiente a una solución de 9,8 gr. (40 mM) de hexafluorofosfato de trietiloxonio (Aldrich). La mezcla - fue calentada en reflujo bajo nitrógeno durante 5 horas y luego a temperatura ambiente durante 16 horas más. Después del enfriamiento a 0°, se añadieron 4,8 gr. (80 mM) de di-
10. mina etilénica durante un período de 15 minutos. La mezcla fue tratada entonces en reflujo bajo nitrógeno durante 5 - horas, enfriada a 5° y acidificada con 34 ml. de ácido - clorhídrico acuoso 4N. Después de otro período de reflujo de 15 minutos, se agitó la mezcla a temperatura ambiente -
15. durante 16 horas. Después de su basificación con hidróxido sódico acuoso (25 ml. de NaOH al 25%) se separó un voluminoso precipitado blanco. Después del enfriamiento a 5° durante 30 minutos se recogió por filtración el sólido de color blanco. El producto crudo fue secado a 60° y posterior
20. mente recristalizado a partir de metanol-cloruro de metileno (1:1) en mazindol cristalino que resultó ser, por comparación, el mismo producto que fue obtenido en el ejemplo - 1.

- A través de todo este texto el término "inferior"
25. se refiere a mitades orgánicas que contienen a lo sumo 6, y preferiblemente a lo sumo 3, átomos de carbono, y "arilo" se refiere preferiblemente a la mitad fenilo.

- La presente invención proporciona un proceso que utiliza materiales fácilmente disponibles y evita el uso -
30. de un agente reductor costoso y peligroso. Igualmente, el

proceso de la presente invención proporciona generalmente unos rendimientos de producto que se comparan de manera muy favorable con los obtenidos en los procesos de la técnica anterior.

5.

NOTA

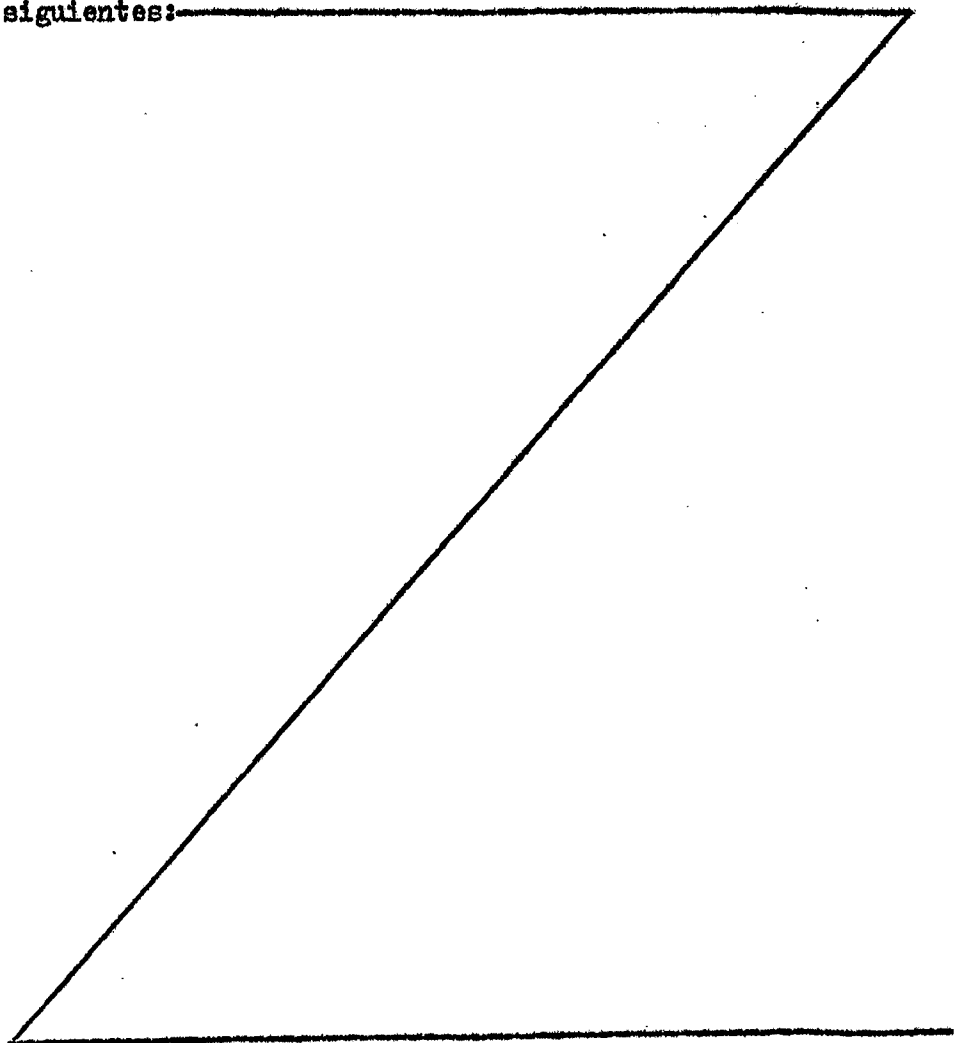
La Patente de Invención que se solicita por veinte años, para España, de acuerdo con la Vigente Legislación, deberá recaer sobre "PROCESO PARA LA PREPARACION DE IMIDAZO [2,1-a] ISOINDOLES", con prioridad de la solicitud de Patente en Gran Bretaña nº 30798 de fecha 22 de Julio de 1.977, según las características esenciales de las siguientes:

15.

20.

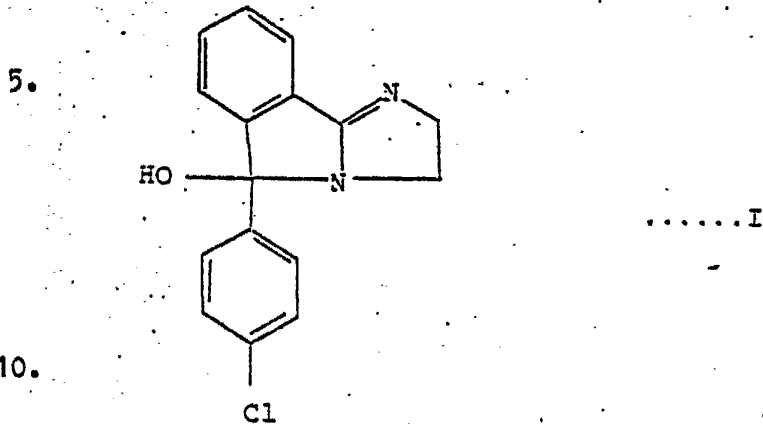
25.

30.



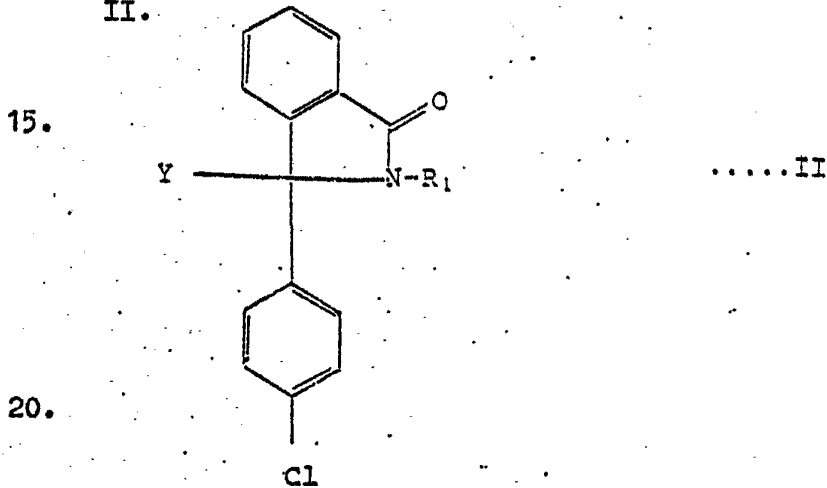
REIVINDICACIONES

1ª.- Proceso para la preparación de imidazo [2,1-a] isoindoles de la fórmula general I



que consiste en hacer reaccionar a un compuesto de fórmula

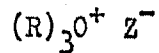
II.



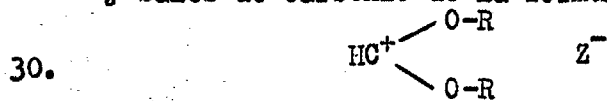
en la que  $R_1$  es alquilo inferior; e

Y es  $-NR_2R_3$ , en la que  $R_2$  y  $R_3$  son individualmente alquilo inferior o juntos representan una cadena alquileno de fórmula

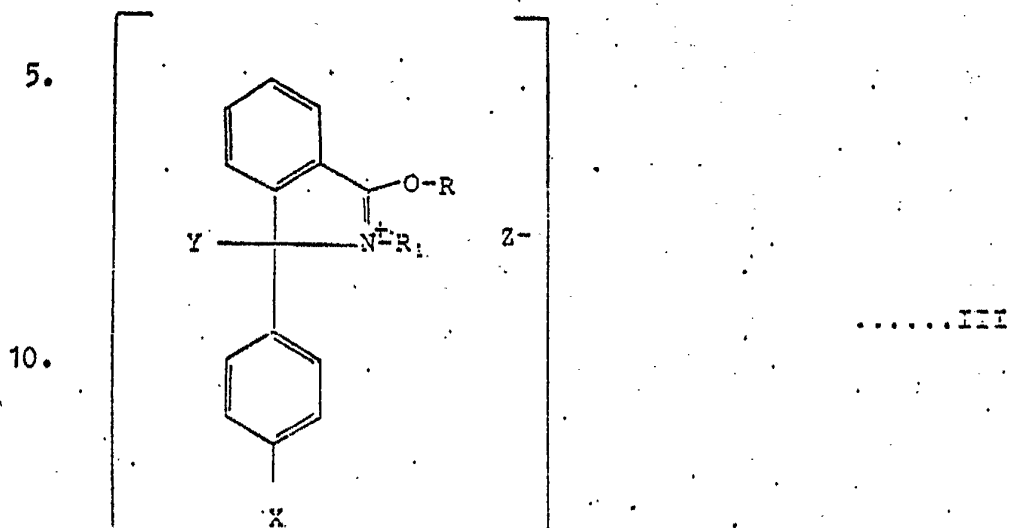
25. la  $-(CH_2)_n-$  donde  $n$  es 4, 5 ó 6 con un agente alquilante seleccionado del grupo consistente en sales de óxonio de la fórmula:



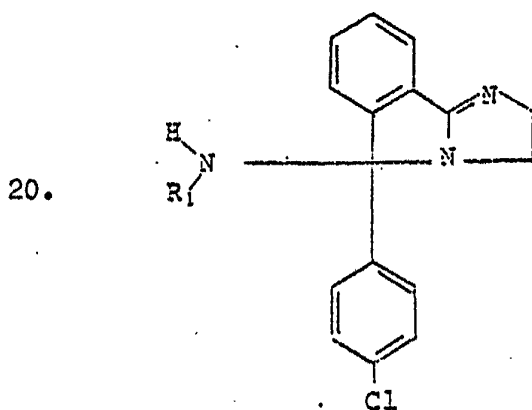
y sales de carbonio de la fórmula:



fórmulas en las que R es metilo o etilo; y  $Z^-$  es el ion -- fluoroborato, hexaclorantimoniato o hexafluorofosfato; para formar una sal correspondiente de fórmula III.



15. haciendo reaccionar a dicha sal con diamina etilénica para formar un producto intermedio representado por la fórmula IV:



25. e hidrolizando dicho compuesto de fórmula IV para formar el compuesto deseado de fórmula I.

2ª.- Proceso según la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula II es alquilado bajo una atmosfera de gas inerte.

30. 3ª.- Proceso según la reivindicación 1 ó 2, en el

que se hace reaccionar al compuesto de fórmula III con diamina etilénica bajo una atmósfera de gas inerte.

4<sup>a</sup>.- Proceso según la reivindicación 1 ó 2, en el que dicha atmósfera de gas inerte comprende nitrógeno.

5. 5<sup>a</sup>.- Proceso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes 1 a 4, en el que se efectúa la alquilación del compuesto de fórmula II y/o la reacción de un compuesto de fórmula III con diamina etilénica en presencia de un disolvente orgánico inerte.

10. 6<sup>a</sup>.- Proceso según la reivindicación 5, en el que el disolvente orgánico es cloruro de metileno y se efectúa cada uno de dichos pasos, o ambos, a temperaturas que pueden llegar hasta la temperatura de reflujo del cloruro de metileno.

15. 7<sup>a</sup>.- Proceso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes 1 a 6, en el que el agente alquilante es fluoroborato de trietilaxonio o fluoroborato de dimetoxi carbonio.

20. 8<sup>a</sup>.- "PROCESO PARA LA PREPARACION DE IMIDAZO - -  
[2,1-g] ISOINDOLES".

Según queda sustancialmente descrito en la presen

.../...

te memoria que consta de veinticuatro hojas escritas a máqui  
na por una sola cara.

Madrid, 21 JUL. 1978

DELMAR CHEMICALS LIMITED.

5.

P.P.

FRANCISCO GARCIA CABRIZO  
P.P.

Firmado por: Leiores Jorquera