



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.<sup>3</sup>: C 07 D 487/04

**Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein**  
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

**PATENTSCHRIFT** A5

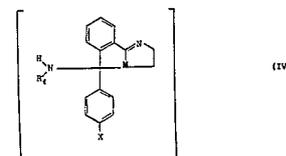
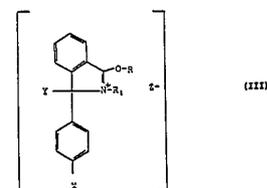
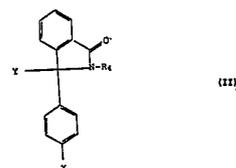
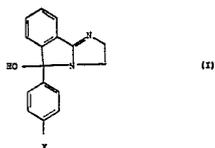
11

**642 370**

<p>21) Gesuchsnummer: 7887/78</p> <p>22) Anmeldungsdatum: 21.07.1978</p> <p>30) Priorität(en): 22.07.1977 GB 30798/77</p> <p>24) Patent erteilt: 13.04.1984</p> <p>45) Patentschrift veröffentlicht: 13.04.1984</p>	<p>73) Inhaber: Delmar Chemicals Limited, Ville La Salle/Quebec (CA)</p> <p>72) Erfinder: Robert A. Dickinson, Chateauguy/Quebec (CA)</p> <p>74) Vertreter: Ritscher &amp; Seifert, Zürich</p>
---	--

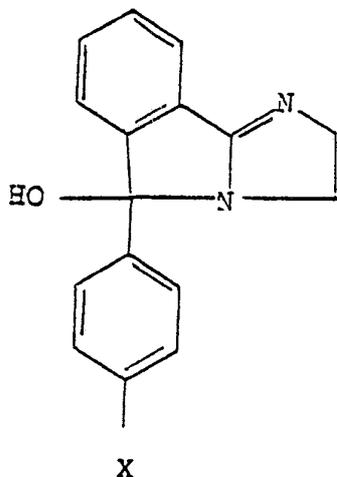
**54) Verfahren zur Herstellung von Imidazo(2,1-a)-isoindolen.**

57) Das Verfahren zur Herstellung von bekannten Imidazo(2,1-a)-isoindolen der in Anspruch 1 angegebenen Formel (I) führt über zum Teil neue Zwischenverbindungen der in Anspruch 1 angegebenen Formel (II), die mit entsprechenden Alkylierungsmitteln zu Salzen der in Anspruch 1 angegebenen Formel (III) umgesetzt werden; diese Salze werden mit Äthylendiamin zu einem Zwischenprodukt der in Anspruch 1 angegebenen Formel (IV) umgesetzt, das schliesslich zur Zielverbindung (I) hydrolysiert wird.

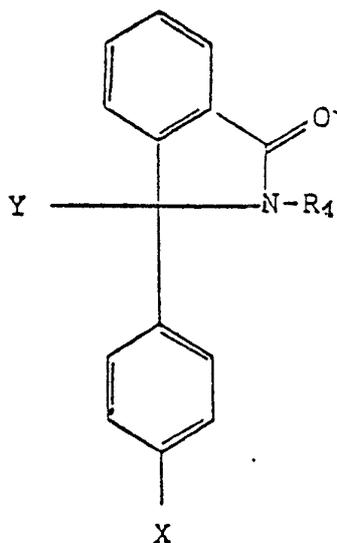


## PATENTANSPRÜCHE

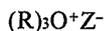
1. Verfahren zur Herstellung von Imidazo(2,1-a)ison-  
dolen der Formel (I)



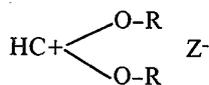
worin X für Wasserstoff, Halogen oder Niederalkoxy steht;  
gekennzeichnet durch Umsetzen einer Verbindung der  
Formel (II)



worin R<sub>1</sub> ein Niederalkyl darstellt und X die oben genannte  
Bedeutung hat und Y für NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub> oder -O-R<sub>4</sub> steht, worin  
R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> individuelle Niederalkyle sind oder R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub>  
gemeinsam für eine Alkylkette der Formel -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-  
stehen, worin n 4, 5 oder 6 ist, mit einem Alkylierungsmittel,  
das ein Oxoniumsalz der Formel

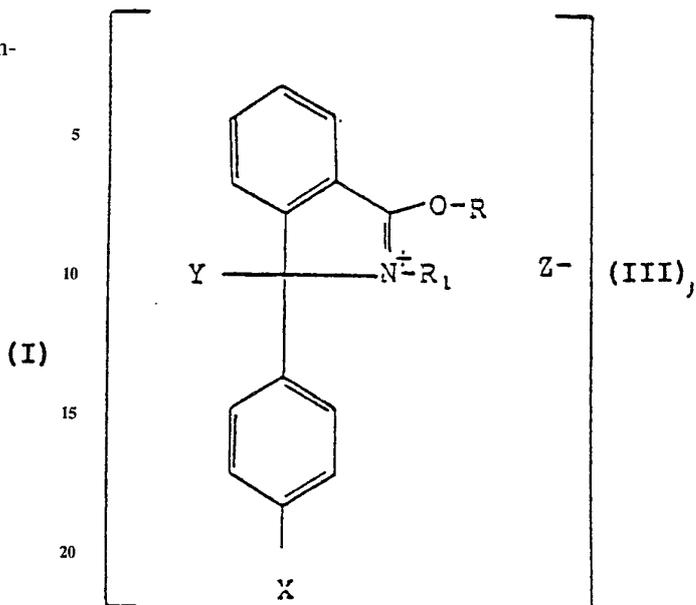


oder ein Carbeniumsalz der Formel

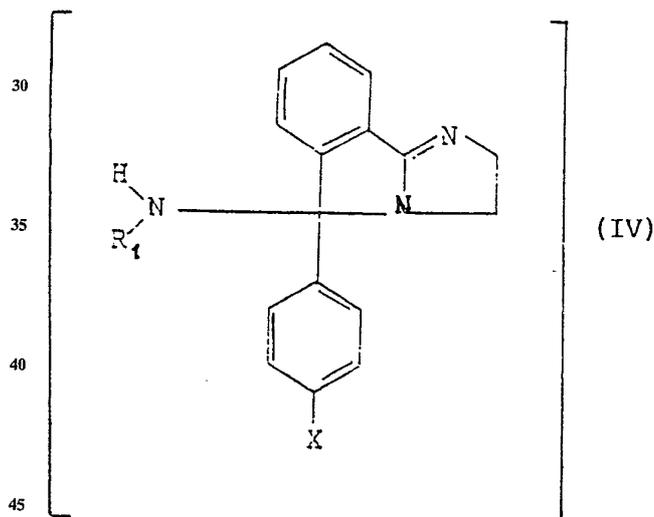


ist in welchen Formeln R für Methyl oder Äthyl steht und Z-  
das Fluoroborat-, Hexachloroantimonat- oder Hexafluoro-  
phosphation bedeutet, um ein Salz der Formel (III) zu bilden

2



Umsetzen dieses Salzes mit Äthylendiamin zur Bildung eines  
Zwischenprodukts der Formel (IV)



und anschliessendes Hydrolysieren dieses Zwischenprodukts  
der Formel (IV), um die Verbindung der Formel (I) zu  
erhalten.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,  
dass die Verbindung der Formel (II) unter einer inerten  
Gasatmosphäre alkyliert wird.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekenn-  
zeichnet, dass die Verbindung der Formel (III) unter einer  
inerten Gasatmosphäre mit Äthylendiamin umgesetzt wird.

4. Verfahren nach Anspruch 2 oder 3, dadurch gekenn-  
zeichnet, dass die inerte Gasatmosphäre Stickstoff enthält.

5. Verfahren nach einem der vorgängigen Ansprüche,  
dadurch gekennzeichnet, dass X für Fluor, Chlor oder Brom  
steht.

6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet,  
dass X für Chlor steht.

7. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,  
dadurch gekennzeichnet, dass das Alkylieren der Verbindung  
der Formel II und/oder das Umsetzen der Verbindung der  
Formel III mit Äthylendiamin in Gegenwart eines inerten  
organischen Lösungsmittels durchgeführt wird.

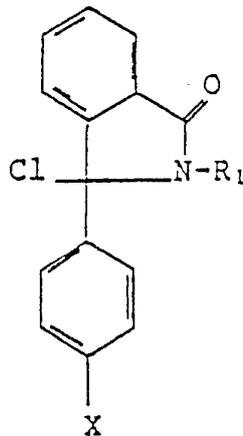
8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass als inertes organisches Lösungsmittel Methylenchlorid verwendet wird.

9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass bei Rückflusstemperatur des Methylenchlorids umgesetzt wird.

10. Verfahren nach einem der vorgängigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass als Alkylierungsmittel Triäthyl-oxoniumfluoroborat verwendet wird.

11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass als Alkylierungsmittel Dimethoxycarbeniumfluoroborat verwendet wird.

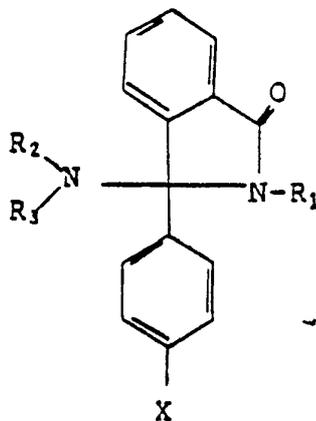
12. Anwendung des Verfahrens nach Anspruch 1 auf Verbindungen der Formel (II), die hergestellt sind, durch Behandeln einer Verbindung der Formel (VIII)



(VIII),

worin  $R_1$  ein Niederalkyl bedeutet und X für Wasserstoff, Halogen oder Niederalkoxy steht, mit

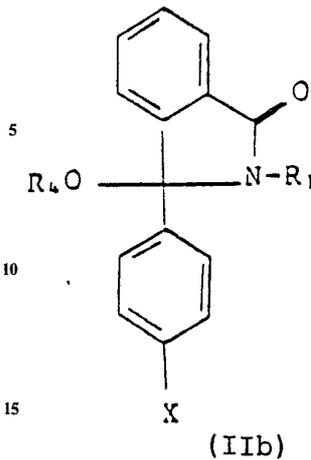
(a) einem Amin der Formel  $HNR_2R_3$ , worin  $R_2$  und  $R_3$  individuelle Niederalkyle oder gemeinsam eine Alkylkette der Formel  $-(CH_2)_n-$ , worin  $n = 4, 5$  oder  $6$  ist, bedeuten, zur Bildung einer Aminolactamverbindung der Formel (IIa)



(IIa)

oder mit

(b) einem Alkohol der Formel  $R_4OH$ , worin  $R_4$  ein Niederalkyl bedeutet, zur Bildung eines Alkoxy-lactams der Formel (IIb)

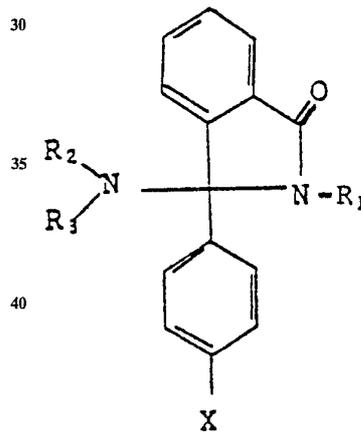


(IIb)

13. Verbindung der Formel (I), hergestellt nach dem Verfahren gemäss Anspruch 1.

14. Verbindung nach Anspruch 13 in Form von 5-(p-Chlorphenyl)-2,3-dihydro-5-hydroxy-5H-imidazol(2,1-a)-isoindol, hergestellt nach dem Verfahren gemäss Anspruch 6.

15. Dialkylaminolactam-Verbindungen der Formel (IIa) als Mittel zur Durchführung des Verfahrens gemäss Anspruch 1



(IIa)

worin  $R_1$  ein Niederalkyl ist,  $R_2$  und  $R_3$  individuelle Niederalkyle sind oder gemeinsam für eine Alkylkette der Formel  $-(CH_2)_n-$  stehen, wobei  $n = 4, 5$  oder  $6$  ist und X Wasserstoff, Halogen oder Niederalkoxy bedeutet.

16. Verbindung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass X für Halogen steht.

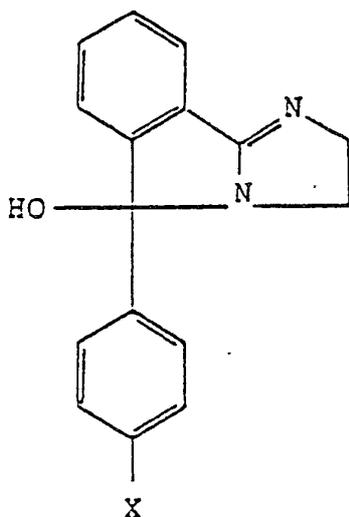
17. Verbindung nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass X für Fluor, Chlor oder Brom steht.

18. Verbindung nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass X für Chlor steht.

60

65

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Imidazo(2,1-a)-isoindolen der Formel (I):



worin X für Wasserstoff, Halogen und insbesondere Fluor, Chlor und Brom und für Niederalkoxy steht.

Imidazo(2,1-a)isoindole der Formel (I) und Verfahren zu deren Herstellung sind bereits beschrieben, beispielsweise in den GB-PS 1 225 411, 1 225 412 und 1 225 413.

In diesen Patentschriften sind solche Imidazo(2,1-a)isoindole als biologisch aktive Stoffe beschrieben, und es ist angegeben, dass sie als psychische Anregungsmittel und Anorectica verwendet werden. Gegenwärtig ist die bekannteste Verbindung wahrscheinlich das 5-(p-chlorophenyl)-2,3-dihydro-5-hydroxy-5H-imidazo(2,1-a)isoindol, das im allgemeinen als «Mazindol» bezeichnet wird.

Der Stand der Technik kennt mehrere Verfahren zum Herstellen von Verbindungen der Formel (I), welche Verfahren aber alle mit Nachteilen behaftet sind. Beispielsweise wird bei den in den oben genannten Patentschriften beschriebenen Verfahren die Reduktion einer Carbonylzwischenverbindung durchgeführt, der eine sehr schwierige Oxidation folgt. Die einzelnen Verfahrensschritte und insbesondere der letztgenannte sind sehr zeitraubend. Obwohl in den Patentschriften angegeben ist, dass die Oxidation durch Einblasen von Luft oder Sauerstoff in einer relativ kurzen Zeitspanne ausgeführt werden kann, wird zugleich betont und in allen Beispielen mit nur einer Ausnahme gezeigt, dass eine sehr milde Oxidation durchgeführt wird, bei der die Reaktionsmischung während einer Zeitspanne von mehreren und gewöhnlich sechs Tagen mit Luft in Kontakt gebracht wird. Weil das einfache Verfahren des Einblasens von Gas und insbesondere Luft in ein Reaktionsgemisch im allgemeinen wenig Probleme aufwirft, weist die Betonung der Verwen-

(I)

dung einer sehr lang dauernden Oxidation darauf hin, dass diese Art der Oxidation stark bevorzugt ist. Bei den oben genannten Verfahren wird als Mittel zum Reduzieren der Carbonylzwischenverbindung Lithium-Aluminiumhydrid verwendet. Dieses Mittel ist sehr teuer und darüber hinaus sehr feuergefährlich. Das kann bei kleinen Mengen annehmbar sein, die Verwendung dieses Reagens in grossen Mengen, d.h. in kommerziellem Umfang jedoch ist sehr gefährlich, erfordert besondere Vorsichtsmassnahmen und ist mit grossen Ausgaben verbunden. Es sei auch darauf hingewiesen, dass in den oben genannten Patentschriften die Verfahrensausbeute nur mit allgemeinen Ausdrücken und beispielsweise als «beträchtlich» bezeichnet wird. In keiner der drei genannten Patentschriften wird eine spezifische Ausbeute angegeben, und obwohl eine viel später erschienene Referenz [J. Med. Chem. 18, 177, (1975)] angibt, dass bei der Oxidation eine Ausbeute von 65% möglich ist, konnte der Anmelder der vorliegenden Anmeldung bei der Durchführung des gleichen Verfahrens nicht einmal eine Ausbeute von der Hälfte des genannten Werts erreichen.

Der vorliegenden Erfindung liegt darum die Aufgabe zugrunde, ein verbessertes Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I anzugeben, bei welchem Verfahren weniger gefährliche und billigere Reagenzien verwendet werden, bei dem die Reaktion in einer wesentlich kürzeren Zeitspanne ausgeführt und die Gesamtausbeute gesteigert werden kann.

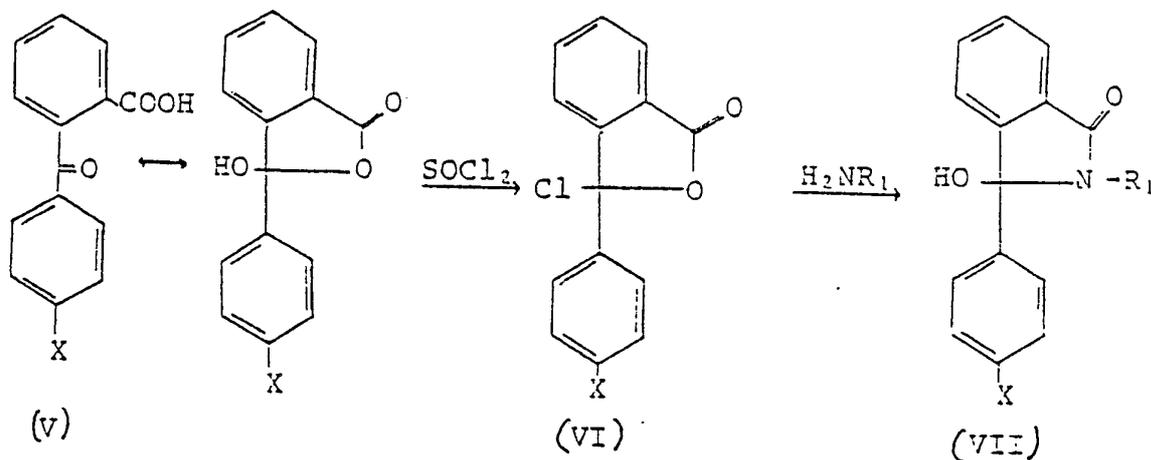
Das Verfahren gemäss der Erfindung hat die in Anspruch 1 genannten Merkmale.

Die Bezeichnungen «Niederalkyl» bzw. «Niederalkoxy» bedeuten Gruppen mit höchstens 6, vorzugsweise höchstens 3, C-Atomen.

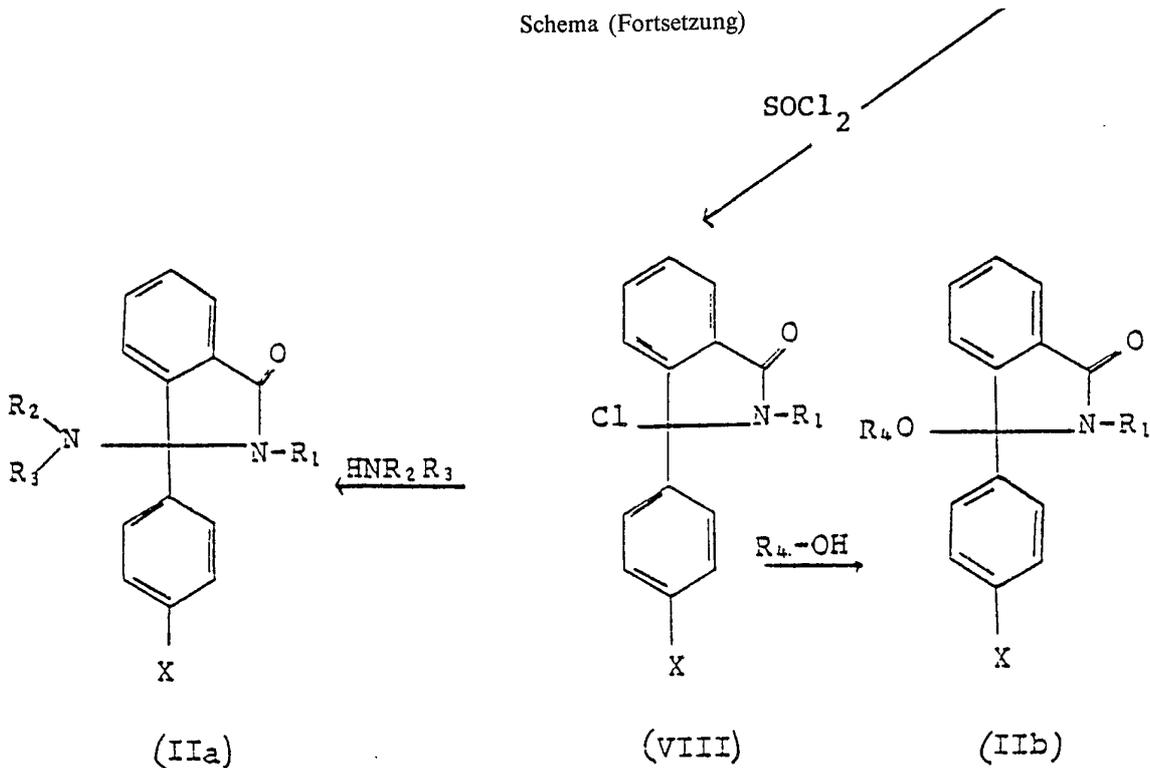
Bevorzugte Ausführungsformen des neuen Verfahrens betreffen Imidazo-(2,1-a)isoindole, bei denen das Halogen vorzugsweise Fluor, Chlor oder Brom ist.

Vorzugsweise wird beim Umsetzen der Verbindung der Formel (II) mit dem Alkylierungsmittel und/oder beim Umsetzen des Salzes der Formel (III) mit Äthylendiamin unter einer inerten Gasatmosphäre, wie beispielsweise Stickstoff, und/oder in Gegenwart eines Lösungsmittels, wie beispielsweise Methylenechlorid, gearbeitet. Die Hydrolyse des Zwischenproduktes der Formel (IV) erfolgt vorzugsweise in Gegenwart einer Säure. Die Umsetzungen in Methylenechlorid können bei Temperaturen bis zur Rückflusstemperatur des Lösungsmittels durchgeführt werden.

Die als Ausgangsstoffe für das erfindungsgemässe Verfahren geeigneten Dialkylaminolactame der nachfolgend angegebenen Formel (IIa) sind neue Verbindungen. Diese und die Alkoxylactame der Formel (IIb) können einfach aus den entsprechenden Benzoylbenzoesäurederivaten hergestellt werden, beispielsweise nach folgendem Schema:



## Schema (Fortsetzung)



worin R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> und X die oben angegebene Bedeutung haben.

Die Benzoyl-benzoesäurederivate der Formel (V) sind einfach herstellbar [beispielsweise nach W. Graf, E. Girod, E. Schmid und W. G. Stoll, Helv. Chim. Acta, 42, 1085 (1959)]. Beispielsweise ist die als Ausgangsmaterial für die Herstellung von Mazindol erforderliche 2-(4'-chlorobenzoyl)benzoesäure durch Umsetzung von Chlorobenzol mit Phtalsäureanhydrid erhältlich.

Im folgenden wird die Erfindung mit Hilfe einiger bevorzugter Ausführungsbeispiele beschrieben, ohne auf diese Beispiele beschränkt zu sein.

Die Beispiele 1 bis 6 zeigen die Herstellung spezifischer Verbindungen der Formel (I) unter Verwendung der neuen Verbindungen der Formel (IIa). Die Beispiele 1 bis 5 liefern die bevorzugte Verbindung Mazindol.

#### Beispiel 1

Herstellung von Mazindol aus Dimethylaminolactam [Formel (IIa) mit R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = CH<sub>3</sub>; X = Cl].

Es wurden 60 g (0,20 Mol) kristallines Dimethylaminolactam II zu einer Lösung von 48 g (0,25 Mol) Triäthylxoniumfluoroborat [das Triäthylxoniumfluoroborat wurde in situ präpariert gemäss H. Meerwein, Org. Synthesis, Coll. Vol. V, 1080 (1973)] in 80 ml trockenes Methylenchlorid gegeben. Die Mischung wurde bei Rückflusstemperatur unter Stickstoff während 5 Std. gerührt, auf 0° abgekühlt und während 30 min. eine Menge von 30,6 g (0,51 Mol) Äthylendiamin zugegeben. Die Mischung wurde dann weitere 5 Std. unter Stickstoff auf Rückflusstemperatur erwärmt, auf 5° abgekühlt und durch sorgfältiges Zugabe von 200 ml einer wässrigen Lösung von 4N Salzsäure stark gesäuert. Nach weiteren 3 Std. Erwärmung auf Rückflusstemperatur von 40° wurde das Methylenchlorid durch Destillation entfernt und die Mischung mit 45 ml von 50%igem (Gew./Vol) Natriumhydroxid basisch gestellt (pH 8,0 bis 8,5). Der dabei entstandene voluminöse weisse Niederschlag wurde abfiltriert und zweimal mit 100 ml Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen bei 25° waren 64 g Rohmaterial erhalten. Die Rekrystallisation aus Methanolmethylenchlorid (1:1) mit nachfolgender

Aufschlämmung bei Rückflusserwärmung im gleichen Lösungsmittelsystem ergab eine Ausbeute von 35,3 g (entsprechend 62% der Theorie bezogen auf (IIa) reinen Mazindols mit einem Schmelzpunkt von 201 bis 202°, bestimmt mit einem Thompson-Hoover-Kapillarschmelzpunktbestimmungsapparat mit Einstellung 6,5.

35

Analyse:

Ber: C 67,49%; H 4,60%; N 9,84%; Cl 12,45%; O 5,62%  
 40 Gef: C 67,25%; H 4,69%; N 9,74%; Cl 12,42%; O 5,62%

#### Beispiel 2

45 Herstellung von Mazindol aus Pyrrolidinyllactam [Formel (IIa) mit R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> mit R<sub>3</sub> = -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-; X = Cl].

2,0 g (6,1 mM) Pyrrolidinyllactam, die in 3 ml trockenem Methylenchlorid gelöst waren, wurden zu 2,4 g (13 mM) Triäthylxoniumfluoroborat, das wie im Beispiel 1 beschrieben hergestellt und in 3 ml Methylenchlorid gelöst war, gegeben und die Mischung während 5 Std. unter Stickstoff auf Rückflusstemperatur erwärmt. Nach Kühlen auf 0° wurden 3,6 g (60 mM) Äthylendiamin zugesetzt, die Mischung während 5 Std. unter Stickstoff auf Rückflus erwärmt und danach während 18 Std. bei 25° gerührt. Anschliessend wurden 10 ml 4N-Salzsäure zugefügt, bis die Lösung stark sauer war, und die erhaltene Mischung während 3 Std. auf Rückfluss erwärmt. Nach dem Abkühlen wurden 10 ml 20%ige Natronlauge zugesetzt, bis der pH-Wert 7,5 bis 8,5 betrug und eine grosse Menge eines weissen Niederschlags zu beobachten war. Die Mischung wurde dann 30 min. bei 0° gerührt, abfiltriert und das Filtrat mit kaltem Wasser gewaschen. Das auf diese Weise erhaltene rohe Mazindol wurde 18 Std. bei 60° getrocknet und dann aus 65 Methanol rekrystallisiert, wobei 0,8 g reines Mazindol erhalten wurde, was 46% der Theorie, entspricht. Das reine Mazindol hatte die gleichen Eigenschaften, wie das Produkt von Beispiel 1.

*Beispiel 3*

Herstellung von Mazindol aus Piperidinylactam [Formel (IIa) mit  $R_1 = \text{CH}_3$ ;  $R_2$  mit  $R_3 = -(\text{CH}_2)_5$ ;  $X = \text{Cl}$ ]. Es wurde eine Lösung von 1,0 g (2,9 mM) des in 5 ml trockenem Methylenchlorid gelösten Lactams zu 2,4 g (13 mM) Triäthylxoniumfluoroborat (hergestellt nach Beispiel 1 und in 2 ml trockenem Methylenchlorid gelöst) gegeben. Die Mischung wurde unter Stickstoff 5 Std. auf Rückfluss erwärmt und danach im Eisbad gekühlt. Anschliessend wurden während 10 min tropfenweise 3 g (50 mM) Äthylendiamin zugesetzt und die Mischung während 18 Std. unter Stickstoff auf Rückfluss erwärmt. Nach dem Abkühlen der Mischung auf 25° wurden 15 ml 10%ige wässrige Salzsäure zugefügt und die saure Mischung mit einem  $\text{pH} \approx 1$  während 4 Std. auf Rückfluss erwärmt. Nach dem Basischstellen der auf die beschriebene Weise erhaltenen Lösung mit 15 ml 10%iger Natronlauge trennte sich ein voluminöser weisser Niederschlag ab. Die gesamte Mischung wurde dann 20 min im Eisbad gerührt, filtriert und mit kaltem Wasser gut gewaschen. Nach dem Lufttrocknen wurde der Niederschlag in kaltem Äther aufgeschlämmt, abfiltriert und mit kaltem Äther gewaschen, wobei 250 mg (30% der Theorie) kristallines Mazindol erhalten wurden, das gleiche Eigenschaften wie das Produkt von Beispiel 1 hatte.

*Beispiel 4*

Herstellung von Mazindol aus Dimethylaminolactam [Formel (IIa) mit  $R_1 = \text{CH}_3$ ;  $R_2 = R_3 = \text{CH}_3$ ;  $X = \text{Cl}$ ] unter Verwendung von Dimethoxycarbeniumfluoroborat [ $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{C}^+\text{H BF}_4^-$ ].

Es wurden 5 g (31 mM) Dimethoxycarbeniumfluoroborat [präpariert in situ gemäss R. F. Borch, J. Org. Chem., 34, 627 (1969)] in 10 ml Methylenchlorid unter einer Stickstoffatmosphäre aufgeschlämmt und 3 g (10 mM) des Dimethylaminolactams zugefügt. Die Mischung wurde bei Zimmertemperatur 18 Std. gerührt. Die dabei entstandene gelbe Lösung wurde auf 0° gekühlt und dann während 15 min mit 6,3 g (105 mM) Äthylendiamin versetzt. Die Mischung wurde 5 Std. auf Rückfluss erwärmt und dann wieder auf 0° gekühlt. Danach wurden 20 ml 4N-wässrige Salzsäure zugegeben und die Mischung erneut 5 Std. bei 40° auf Rückfluss erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde die Mischung getrennt und die organische Fraktion mit 10 ml 2N-wässriger Salzsäure gewaschen. Die Waschflüssigkeit wurde mit der vorgängigen abgetrennten wässrigen Fraktion zusammengegeben und die Mischung mit 10 ml einer 50%igen Natriumlauge basisch gestellt, wonach der pH-Wert etwa 9,0 betrug. Dabei entstand ein Niederschlag, der durch Filtrieren gesammelt und mit 20 ml Wasser gewaschen und danach bei 25° getrocknet wurde. Das Rohprodukt wurde in Äthylacetat aufgeschlämmt, filtriert und mit kaltem Äthylacetat gewaschen, wobei 450 mg (entsprechend 16% der Theorie) kristallines Mazindol mit den oben beschriebenen Eigenschaften erhalten wurden.

*Beispiel 5*

Herstellung von Mazindol aus methoxylactam [Formel (IIb) mit  $R_1 = R_2 = \text{CH}_3$ ;  $X = \text{Cl}$ ]. Eine Lösung enthaltend 500 mg (1,7 mM) Methoxylactam in 5 ml trockenem Methylenchlorid wurde zu einer Lösung von 370 mg (1,9 mM) Triäthylxoniumfluoroborat in 2 ml trockenem Methylenchlorid gegeben, welche letztere unter Stickstoffatmosphäre gehalten wurde. Die Mischung wurde bei Zimmertemperatur unter Stickstoff 18 Std. gerührt. Danach wurde die entstandene gelbe Lösung, welche das entsprechende Methoxyimidatsalz enthielt, im Verlaufe von 15 min in eine bei 0° gehaltene Lösung von 2 g (33 mM) Äthylendiamin in 10 ml Methylenchlorid gegeben. Die Mischung wurde bei Zimmer-

temperatur 48 Std. gerührt und dann durch Zugabe von 50 ml 5%iger wässriger Salzsäure stark gesäuert. Die Mischung wurde anschliessend 5 Std. bei 40° auf Rückfluss erwärmt und danach partitioniert. Die Schicht aus organischem Material wurde mit 10 ml einer 5%iger wässriger Salzsäure gewaschen und die vereinigten wässrigen Phasen durch Zugabe von 5 ml einer 50%igen (Gew./Vol.) Natronlauge auf einen pH-Wert von 8,0 bis 8,5 basisch gestellt. Der dabei entstandene Niederschlag wurde durch Filtrieren abgetrennt, mit 20 ml Wasser gewaschen und bei 60° getrocknet. Das Rohzeugnis wurde dann in kaltem Äther aufgeschlämmt, filtriert, mit kaltem Äther gewaschen und ergab 85 mg (17% der Theorie) kristallines Mazindol mit den oben beschriebenen Eigenschaften.

*Beispiel 6*

Herstellung von 5-Phenyl-2,3-dihydro-5-hydroxy-5H-imidazo-(2,1-a)isoindol aus Dimethylaminolactam [Formel (IIa) mit  $R_1 = \text{C}_2\text{H}_5$ ;  $R_2 = R_3 = \text{CH}_3$ ;  $X = \text{H}$ ]. 12 g (63 mM) Triäthylxoniumfluoroborat, hergestellt wie in Beispiel 1, wurden in 7 ml trockenem Methylenchlorid gelöst. Dieser Lösung wurde eine Lösung von 7,2 g (26 mM) Dimethylaminolactam in 10 ml Methylenchlorid zugefügt und die Mischung unter Stickstoff 5 Std. auf Rückfluss erwärmt und gerührt. Nach Abkühlen auf 0°C wurden in 15 min 20 g (330 mM) Äthylendiamin zugefügt und die Mischung bei Zimmertemperatur unter Stickstoff 18 Std. gerührt. Die Mischung wurde dann auf 0° abgekühlt und durch Zugabe von 80 ml 4N-wässriger Salzsäure stark angesäuert. Nach neuerlichem Erwärmen auf Rückfluss während 3 Std. wurde die Mischung wieder abgekühlt und durch Zugabe einer 10%iger wässriger Natriumhydroxidlösung basisch gestellt. Der dabei erzeugte voluminöse weisse Niederschlag wurde filtriert und zweimal mit kaltem Wasser gewaschen. Das Rohprodukt wurde bei 60° getrocknet und aus Methanol rekristallisiert, wobei 4,4 g (entsprechend einer theoretischen Ausbeute von 68%) reines Zielprodukt mit einem Schmelzpunkt von 200 bis 202° [Lit.: 202 bis 203°, P. Äberli et al, J. Med. Chem. 18, 177 (1975)] erhalten wurden.

In den folgenden Beispielen wird die Herstellung von neuen Lactamen der Formel (IIa) beschrieben:

*Beispiel 7a*

Herstellung von Pseudo-Säurechlorid [Formel (VI) mit  $X = \text{H}$ ].

Zu einer Lösung von 55,3 g (0,47 mM) Thionylchlorid in 100 ml Chloroform wurden 100 g (0,44 mM) o-benzoylbenzoesäure (V) gegeben und die Mischung 2 Std. auf Rückfluss erwärmt. Danach wurden überschüssiges Thionylchlorid und Lösungsmittel bei Unterdruck entfernt; man erhielt 108 g (100% der Theorie) rohes Säurechlorid (VI). Dieses Material wurde ohne zusätzliche Reinigung für die folgenden Umsetzungen verwendet.

*Beispiel 7b*

Herstellung von Hydroxylactam [Formel (VII) mit  $R_1 = -\text{C}_2\text{H}_5$ ;  $X = \text{H}$ ].

Es wurde eine Mischung aus 110 ml 70%igem wässrigem Äthylamin (entsprechend 1,7 mM Amin) und 100 ml Dioxan hergestellt und auf 0° gekühlt. Zu dieser Mischung wurde in 30 min eine Lösung aus 24,5 g (0,10 mM) des gemäss dem Beispiel 7a hergestellten rohen Säurechlorids (VI) in 50 ml Chloroform zugegeben. Die entstandene Mischung wurde bei Zimmertemperatur 30 min gerührt und dann das gesamte Lösungsmittel durch Erwärmen bei Unterdruck entfernt. Das feste Rohmaterial wurde aus Benzol rekristallisiert und ergab 19,9 g (79% der Theorie) weisses kristallines Hydroxylactam (VII) mit einem Schmelzpunkt von 167 bis 169° (Lit.: 168 bis

170°, W. Graf, E. Girod, E. Schmid & W. G. Stoll, Helv. Chim. Acta, 42, 1085 (1959)).

#### Beispiel 7c

Herstellung von Dimethylaminolactam [Formel (IIa) mit  $R_1 = -C_2H_5$ ;  $R_2 = R_3 = CH_3$ ;  $X = H$ ].

Zu 15 ml Thionylchlorid wurden während 20 min portionenweise 10 g (39,5 mM) Hydroxylactam (VII), hergestellt nach Beispiel 7b, gegeben. Die Lösung wurde bei Zimmertemperatur 30 min stehengelassen und dann bei vermindertem Druck von überschüssigem Thionylchlorid befreit. Das erhaltene feste Chlorolactam (VIII) wurde in 20 ml Chloroform gelöst und die Lösung zu 30 ml Chloroform, das vorgängig mit Dimethylamingas gesättigt worden war, zugegeben. Die Mischung wurde 10 min stehengelassen, danach mit Wasser gewaschen und der organische Anteil über Natriumsulfat getrocknet. Das nach dem Entfernen des Lösungsmittels bei Unterdruck erhaltene kristalline Rohmaterial wurde in Hexan aufgeschlämmt und ergab nach dem Filtrieren 7,8 g (70% der Theorie) weisses kristallines Dimethylaminolactam (IIa) mit einem Schmelzpunkt von 116 bis 117°.

#### Beispiel 8a-b

Herstellung von Pseudo-Säurechlorid [Formel (VI) mit  $X = Cl$ ] und dessen Umsetzung in das entsprechende Hydroxylactam [Formel (VII) mit  $R_1 = CH_3$ ;  $X = Cl$ ].

Zu einer Suspension von 100 g (0,38 Mol) 2-(p-chlorobenzoyl)-benzoesäure (V) und 2 g Dimethylformamid in 250 ml Methylenchlorid wurden 51,2 g (0,43 Mol) Thionylchlorid innerhalb von 15 min gegeben. Die Mischung wurde langsam erwärmt, 3 Std. auf Rückflusstemperatur gehalten und gerührt, wobei eine Lösung des als Zwischenprodukt verwendeten Säurechlorids (VI) entstand. Diese Lösung wurde auf Zimmertemperatur gekühlt und im Verlaufe von 20 min bei 0° zu 100 g einer 40%igen wässrigen Lösung von Methylamin (1,29 Mol Amin) gegeben. Die Mischung wurde eine Stunde bei Zimmertemperatur gerührt, dann auf 0° gekühlt und mit 150 ml einer 6N-wässrigen Salzsäure angesäuert. Danach wurde der grösste Teil des Methylenchlorids abgedampft, worauf das Produkt auskristallisierte. Die auf diese Weise erhaltenen Kristalle wurden abgefiltriert, mit kaltem Wasser gewaschen, bei 60° getrocknet und ergaben 102 g (97% der Theorie) Hydroxylactam (VII) mit einem Schmelzpunkt zwischen 190 bis 194° [Lit.: 196 bis 199,5°, W. Graf, E. Girod, E. Schmid & W. G. Stoll, Helv. Chim. Acta, 42, 1085 (1959)].

#### Beispiel 8c(1)

Herstellung von Dimethylaminolactam [Formel (IIa) mit  $R_1 = CH_3$ ;  $R_2 = R_3 = CH_3$ ;  $X = Cl$ ].

Zu einer Aufschlämmung von 46 g (0,17 Mol) Hydroxylactam (VII), das gemäss dem Beispiel 8b hergestellt war, in 140 ml Methylenchlorid wurden 24 g (0,20 Mol) Thionylchlorid bei 0° und während 20 min gegeben. Die erhaltene Lösung wurde auf 25° erwärmt, 1 Std. gerührt und dann wieder auf 10° abgekühlt. In diese Lösung von Chlorolactam (VIII) wurde während 15 bis 20 min gasförmiges Dimethylamin eingeleitet. Die dabei entstandene Mischung wurde zweimal mit 50 ml Wasser gewaschen und der verbleibende organische Anteil mit Natriumsulfat getrocknet. Danach wurden das Lösungsmittel und das überschüssige Amin bei Unterdruck entfernt und ein ölarziges Rohprodukt erhalten. Nach dem Zerreiben mit Zyklohexan ergaben sich 45 g (89% der Theorie) hochwertiges kristallines Dimethylaminolactam (II) mit einem Schmelzpunkt von 111 bis 112°.

#### Beispiel 8c(2)

Herstellung von Pyrrolidinyllactam [Formel (IIa) mit  $R_1 = CH_3$ ;  $R_2$  mit  $R_3 = -(CH_2)_4$ ;  $X = Cl$ ].

Zu 10 ml Thionylchlorid wurden 2 g (7,3 Mol) festes Hydroxylactams (VII), das gemäss Beispiel 8b hergestellt war, portionenweise gegeben und die Mischung 10 min bei Zimmertemperatur stehengelassen. Das überschüssige Thionylchlorid wurde dann bei Unterdruck entfernt und ein rohes festes Chlorolactam (VIII) erhalten, das in 10 ml Chloroform gelöst wurde. Danach wurden 1,3 g (18 Mol) Pyrrolidin in 5 ml Chloroform zugegeben. Die so erhaltene Mischung wurde bei Zimmertemperatur 10 min gerührt und dann mit 10 ml Wasser gewaschen. Der organische Anteil wurde dann über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel bei Unterdruck entfernt, wobei 2,2 g (92% der Theorie) Pyrrolidinyllactam in Form eines Öls erhalten wurde. Dieses Material wurde ohne zusätzliche Reinigung für die Herstellung von Mazindol verwendet.

#### Beispiel 8c(3)

Herstellung von Piperidinyllactam [Formel (IIa) mit  $R_1 = CH_3$ ;  $R_2$  mit  $R_3 = -(CH_2)_5$ ;  $X = Cl$ ].

Zu 6 ml Thionylchlorid wurden 1,0 g (3,7 Mol) festes Hydroxylactam (VI), das gemäss dem Beispiel 8b hergestellt worden war, vorsichtig gegeben. Die Mischung wurde eine Stunde bei Zimmertemperatur belassen und danach vom überschüssigen Thionylchlorid befreit. Dabei entstand rohes festes Chlorolactam (VIII), das in 5 ml Methylenchlorid gelöst wurde. Der Lösung wurde dann 1,0 g (12 Mol) Piperidin zugefügt. Nach 10 min bei Zimmertemperatur wurde die Mischung mit 5 ml Wasser gewaschen und die organische Fraktion über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels bei Unterdruck verblieben 1,2 g (96% der Theorie) ölförmiges Piperidinyllactam (II). Dieses Material wurde ohne zusätzliche Reinigung direkt für die Herstellung von Mazindol verwendet.

#### Beispiel 9

Herstellung von Methoxylactam [Formel (IIb) mit  $R_1 = R_4 = CH_3$ ;  $X = Cl$ ].

Es wurden 10 g (36,5 mM) festes Hydroxylactam der Formel (VII), das gemäss Beispiel 8b hergestellt war, innerhalb von 15 min portionenweise und mit Aussenkühlung zu 25 g (210 mM) Thionylchlorid gegeben. Nachdem die Zugabe beendet war, wurde die Mischung weitere 20 min bei Zimmertemperatur gerührt. Das überschüssige Thionylchlorid wurde dann bei Unterdruck entfernt, wobei rohes, festes Chlorolactam der Formel (VIII) mit  $R_1 = CH_3$  und  $X = Cl$  entstand. Zu dem festen Material wurden 50 ml Methanol gegeben und die dabei entstandene Lösung bei Zimmertemperatur während einer Stunde gerührt. Das überschüssige Methanol wurde bei Unterdruck entfernt und der Rückstand mit Chloroform zerrieben, was 9,6 g (91% der Theorie bezogen auf Hydroxylactam (VII)) kristallines Methoxylactam (IIb) mit einem Schmelzpunkt von 83 bis 85° [Schmelzpunkt 83 bis 85° gemäss W. Graf, E. Girod, E. Schmid & W. G. Stoll, Helv. Chim. Acta 42, 1085 (1959)] ergab. Dieses Material wurde ohne zusätzliche Reinigung für die Herstellung von Mazindol verwendet (Beispiel 5).

Die folgenden Beispiele zeigen die Herstellung der bevorzugten Verbindungen Mazindol unter Verwendung von Triäthylxoniumhexachloroantimonat bzw. Triäthylxoniumhexafluorophosphat als Alkylierungsmittel und sollen lediglich die Möglichkeit der Verwendung unterschiedlicher Alkylierungsmittel aufzeigen, wobei darauf verzichtet wurde, die Arbeitsbedingungen und insbesondere die Ausbeute zu optimieren.

*Beispiel 10*

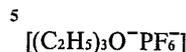
Herstellung von Mazindol aus Dimethylaminolactam  
[Formel (IIa) mit  $R_1 = \text{CH}_3$ ;  $R_2 = R_3 = \text{CH}_3$ ;  $X = \text{Cl}$ ].  
unter Verwendung von Triäthylxoniumhexachloroanti-  
monat



Es wurden 6,4 g (21,4 mM) kristallines Dimethylamino-  
lactam in 12 ml trockenem Methylenchlorid gelöst und bei  
Zimmertemperatur zu einer Aufschlämmung von 11,9 g  
(27,2 mM) Triäthylxoniumhexachloroantimonat (Aldrich)  
in 12 ml trockenem Methylenchlorid gegeben. Die Mischung  
wurde bei Rückflusstemperatur unter Stickstoff 3 Std.  
gerührt, dann auf 5° abgekühlt, und im Verlaufe von 5 min  
mit 3,3 g (55 mM) Äthylendiamin versetzt. Diese Mischung  
wurde dann unter Stickstoff 5 Std. auf Rückfluss erwärmt,  
danach auf 5° gekühlt und durch Zugabe von 20 ml wässriger  
4N-Salzsäure stark angesäuert. Nach weiteren 2 Std.  
Erwärmen auf Rückflusstemperatur wurde die Mischung  
gekühlt und mit 13 ml 25%iger Natronlauge basisch gestellt.  
Der dabei entstehende leicht gelbe Feststoff wurde nach  
30 min Kühlen auf 0° aus dem 2-Phasensystem abfiltriert.  
Das rohe Mazindol wurde bei 60° getrocknet und aus Metha-  
nolmethylenchlorid (1:1) rekristallisiert, wobei weisses kri-  
stallines Mazindol erhalten wurde, das dem Produkt von Bei-  
spiel 1 entsprach.

*Beispiel 11*

Herstellung von Mazindol aus Dimethylaminolactam  
[Formel (IIa) mit  $R_1 = \text{CH}_3$ ;  $R_2 = R_3 = \text{CH}_3$ ;  $X = \text{Cl}$ ] unter  
Verwendung von Triäthylxoniumhexafluorophosphat



Eine Lösung von 9,3 g (31 mM) Dimethylaminolactam in  
10 12 ml trockenem Methylenchlorid wurde bei Zimmertempe-  
ratur zu einer Lösung aus 9,8 g (40 mM) Triäthylxoniumhe-  
xafluorophosphat (Aldrich) gegeben. Die Mischung wurde  
unter Stickstoff während 5 Std. auf Rückfluss erwärmt und  
dann während 16 Std. bei Zimmertemperatur stengelassen.  
15 Nach Abkühlen auf 0° wurden in 15 min 4,8 g (80mM) Äthyl-  
lendiamin zugegeben. Die Mischung wurde dann 5 Std. unter  
Stickstoff auf Rückfluss erwärmt, danach auf 5° abgekühlt  
und durch Zusetzen von 34 ml wässriger 4N-Salzsäure sauer  
gestellt. Nach weiteren 15 min Erwärmen auf Rückfluss  
20 wurde die Mischung bei Zimmertemperatur 16 Std. gerührt.  
Nach dem Basischstellen mit 25 ml wässriger 25%iger Natri-  
umhydroxidlösung trennte sich ein voluminöser weisser  
Niederschlag ab, der nach 30 min Kühlen auf 5° abfiltriert  
wurde. Das Rohprodukt wurde bei 60° getrocknet und  
25 danach aus Methanolmethylenchlorid (1:1) umkristallisiert.  
Das erhaltene kristalline Mazindol zeigte die in Beispiel 1  
angegebenen Eigenschaften.