



Case nº AHP 5135

388196

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE 0.07	A-64
SUBCLASE D	K

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 5-ARIL-2,3-DIHI-
DRO-2,2(0 BIEN 3,3)DIMETIL-5H-IMIDAZO/2,1-a/ISOINDOL-5-OLEN
Y 2 (4,4(0 BIEN 5,5)DIMETIL-2-IMIDAZOLIN-2-IL)BENZOFENONAS",
a favor de la firma estadounidense AMERICANHOME PRODUCTS
CORPORATION, residente en 685 Third Avenue, NEW YORK 10017
(U.S.A.)

= . =

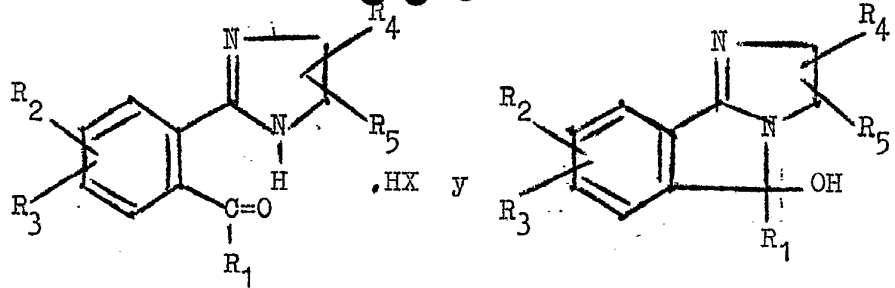
MEMORIA DESCRIPTIVA

Extracto de la exposición.-

Se han preparado nuevos compuestos que tienen activi-
dad farmacológica útil, lo mismo que intermediarios para
su producción. Algunos de los procedimientos son útiles pa-
5. ra producir otros compuestos de actividad farmacológica. Los
compuestos activos de este invento son los de las fórmulas
siguientes:



388196



- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- donde R_1 se toma del grupo constituido por fenilo, mono-halofenilo, dihalofenilo, mono-alquilo(inferior)-fenilo, di-alquilo (inferior)-fenilo, trifluorometilfenilo, mono-alcoxilo(inferior)-fenilo, di-alcoxilo (inferior)-fenilo, tienilo, piridilo, furilo y tetrahidro-2-naftilo; R_2 se toma del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, amino, alquilo(inferior)-amino, alquilo (inferior) y alcoxilo(inferior); R_3 es hidrógeno cuando R_2 y R_3 son distintos, mientras que cuando R_2 y R_3 son iguales se los toma a ambos del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, alquilo(inferior) y alcoxilo(inferior); R_4 y R_5 son alquilo inferior y están unidos al mismo átomo de carbono; y X es la porción aniónica de una sal de adición de ácido aceptable farmacológicamente.

- 25.
- Esta solicitud revela procedimientos que pueden ser aplicables en la producción de compuestos expuestos en la solicitud de patente norteamericana nº de serie 757.792, depositada el 5 de septiembre de 1968. Los nuevos compuestos de este invento manifiestan actividad antidepresora, pero, a diferencia de los compuestos expuestos en la solicitud Nº de Serie 757.792, carecen de actividad anoréxica en las dosis terapéuticas.

Este invento se refiere a sales de adición de ácido,

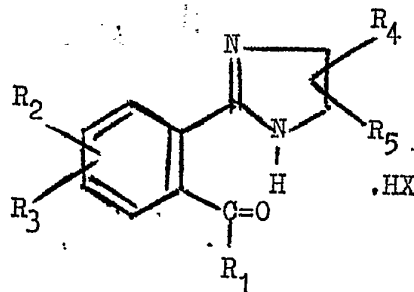
388196



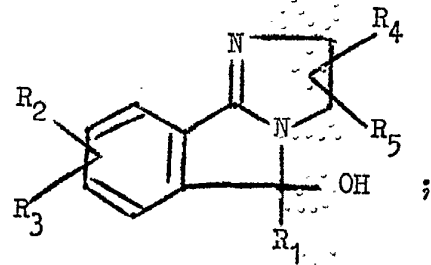
5. farmacológicamente activas, de 5-aril-2,3-dihidro-2,2 (o 3,3) dimetil-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-oles y de 2-(4,4(o 5,5)dimetil-2-imidazolin-2-il)-benzofenona y a procedimientos para prepararlas. Los compuestos intermedarios producidos en virtud de los procedimientos de este invento son también nuevos.

Los nuevos compuestos que están incluidos en el ámbito de este invento se representan por medio de las fórmulas siguientes :

10.

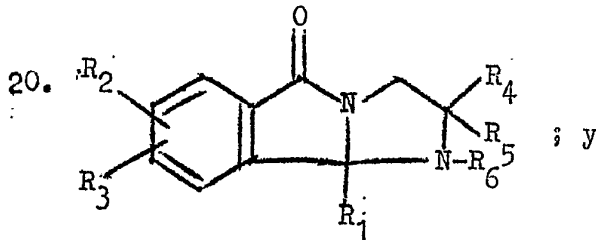


(I)

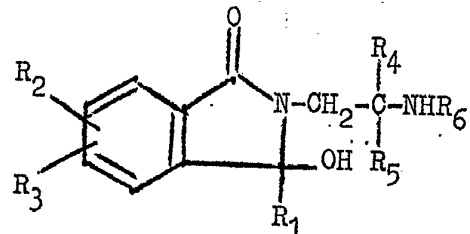


(II)

15.



(III)



(IV)

25.

donde R se toma del grupo constituido por fenilo, mono-halofenilo, diahalofenilo, mono-alquilo(inferior)-fenilo, di-alquilo(inferior)-fenilo, trifluorometilfenilo, mono-alcoxilo(inferior)-fenilo, di-alcoxilo(inferior)-fenilo, tienilo, piridilo, furilo y tetrahidro-2-naftilo; R₂ se

30.

388196



- toma del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, amino, alquilamino inferior, alquilo inferior y alcoxilo inferior; R_3 es hidrógeno cuando R_2 y R_3 son distintos, mientras que cuando R_2 y R_3 son iguales se toman ambos del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, alquilo inferior y alcoxilo inferior; R_4 y R_5 se toman del grupo constituido por hidrógeno y alquilo inferior, con la salvedad de que en las fórmulas (I), (II) Y (III) ambos símbolos R_4 y R_5 son alquilo inferior y en las fórmulas (I) y (II) ambos símbolos R_4 y R_5 están unidos al mismo átomo de carbono; R_6 se toma del grupo constituido por hidrógeno, alquilsulfonilo inferior, fenilsulfonilo, monohalofenilsulfonilo, dihalofenilsulfonilo, mono-alquilo(inferior)-fenil-sulfonilo, di-alquilo (inferior)-fenilsulfonilo y alcoxilo inferior-fenilsulfonilo, con la salvedad de que en la fórmula (IV) R_6 es distinto de hidrógeno; y X es una porción aniónica de una sal de adición de ácido aceptable farmacológicamente.
- 5.
- 10.
- 15.

- En la forma como aquí se emplea, la expresión "alquilo(inferior)" pretende incluir las fracciones moleculares hidrocarbúricas de cadena lineal o ramificada de 1 a unos 4 átomos de carbono, como metilo, etilo, propilo, isopropilo y butilo. La expresión "alcoxilo(inferior)" se usa para incluir los grupos hidrocarbonoxílicos que contienen del 1 a unos 6 átomos de carbono, como metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo y hexoxilo. La expresión "halógeno" o "halo" se usan aquí incluyendo en el significado bromo, flúor, cloro y yodo.
- 20.
- 25.

- Los expertos en la materia apreciarán que los compuestos de las fórmulas I y II son tautómeros. Se ha descubierto que la forma básica (I) existe como forma imidazoisoin-
- 30.

388196

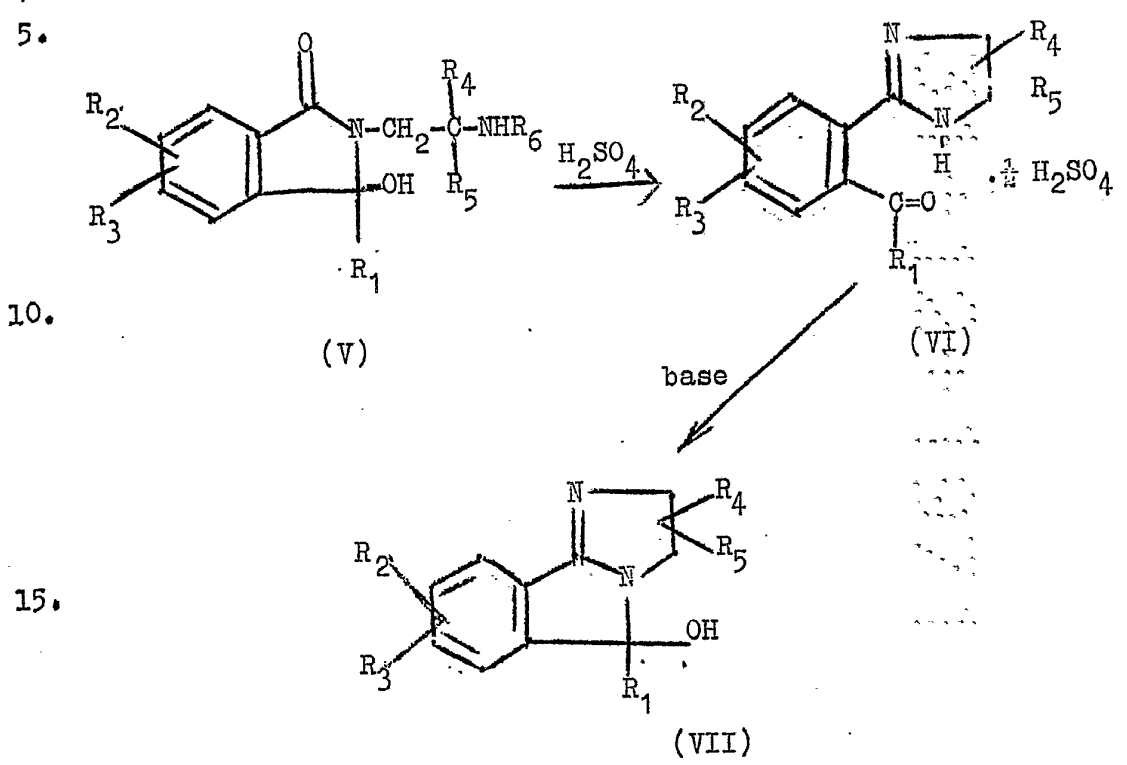


- dólica tricídica y que la sal de adición de ácido (II) existe como forma benzofenónica. La naturaleza de la reacción con que se preparan estos compuestos no permiten fijar con certeza la posición de los grupos dialquílicos geminales.
5. Cuando el compuesto existe como forma típica benzofenónica, es imposible fijar la posición de los grupos dialquílicos geminales a causa del desplazamiento de protones por el grupo -NH-C=N . De ahí que las sales de adición de ácido de la 2-(dialquilogeminal-2-imidazolin-2-il)-benzofenona se designen como compuestos 4,4(5,5)dialquil-substituidos.
10. Esto se halla conforme con la nomenclatura para los compuestos típicos imidazólicos expuesta en Heterocyclic Compounds R.C. Elderfield, Editor, vol. 5, páginas 198, 199 y 238. John Wiley and Sons, Inc., Nueva York, 1957. Cuando está constituida la forma imidazoiso-indol-ólica del tautómero de benzofenona, el tautomerismo de la fracción molecular HN-C=N- no permite ninguna predicción absoluta respecto a la ubicación del grupo dialquílico geminal en la forma imidazoisoindol-ólica. Cuando se considera la influencia
20. estérica del grupo dialquílico geminal, existe gran probabilidad de que el producto obtenido sea un compuesto 2,2-dialquílico. Los estudios por cromatografía de gases indican que se aísla un compuesto único y no una mezcla de los isómeros de 2,2-dialquilo y 3,3-dialquilo. Dado que la
25. evidencia de que se dispone no elimina de manera concluyente la posibilidad de la formación del compuesto 3,3-dialquílico, se emplea aquí la nomenclatura alternativa, aunque se cree que la estructura es en realidad un 2,2-dialquil-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ol.
30. Los compuestos de las fórmulas I y II pueden prepa-

388196



rarse poniendo en contacto la ftalimidina apropiada con ácido sulfúrico y tratando a continuación el producto con base :



donde R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes.

Este método es factible además para la producción de compuestos en los que R_4 y R_5 son hidrógeno.

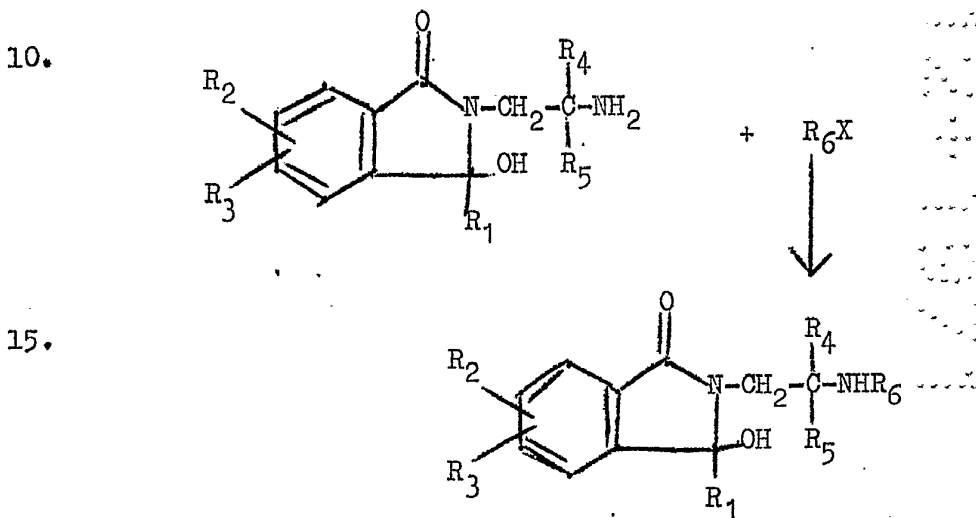
Para convertir el compuesto V en compuestos VI se emplea ácido sulfúrico concentrado, de 75 a 100% de concentración. Por lo general, el uso de un compuesto básico particular no es crítico en ningún aspecto cuando la sal de sulfato se trata para preparar la forma básica de imidazoisocindol-ol. Por ejemplo, pueden usarse el carbo-

388196



nato sódico, el hidróxido sódico, el hidróxido potásico o el bicarbonato sódico. Cuando se prepara la sal tautómera de adición de ácido, el método preferido es saturar con cloruro de hidrógeno gaseoso una solución alcohólica inferior de la forma básica del compuesto. Los alcoholes inferiores apropiados incluyen el metanol, el etanol y el propanol.

Las ftalimidinas sulfonadas intermediarias pueden prepararse así :



20. donde $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5,$ y R_6 tienen el mismo significado que antes, mientras que X es un átomo de halógeno. R_4 y R_5 pueden además ser hidrógeno cuando se preparan intermedios para componer compuestos en los que la fracción molecular imidazoica está insustituida. La sulfonación se lleva a cabo de ordinario en piridina, aunque pueden emplearse otros disolventes orgánicos o acuosos apropiados con una base tal como el carbonato sódico o la trietilamina. Los reactivos se someten a reflujo por unas 12 a 24 horas, y luego se evapora el disolvente y se distribuye el residuo entre agua y un di-

25.

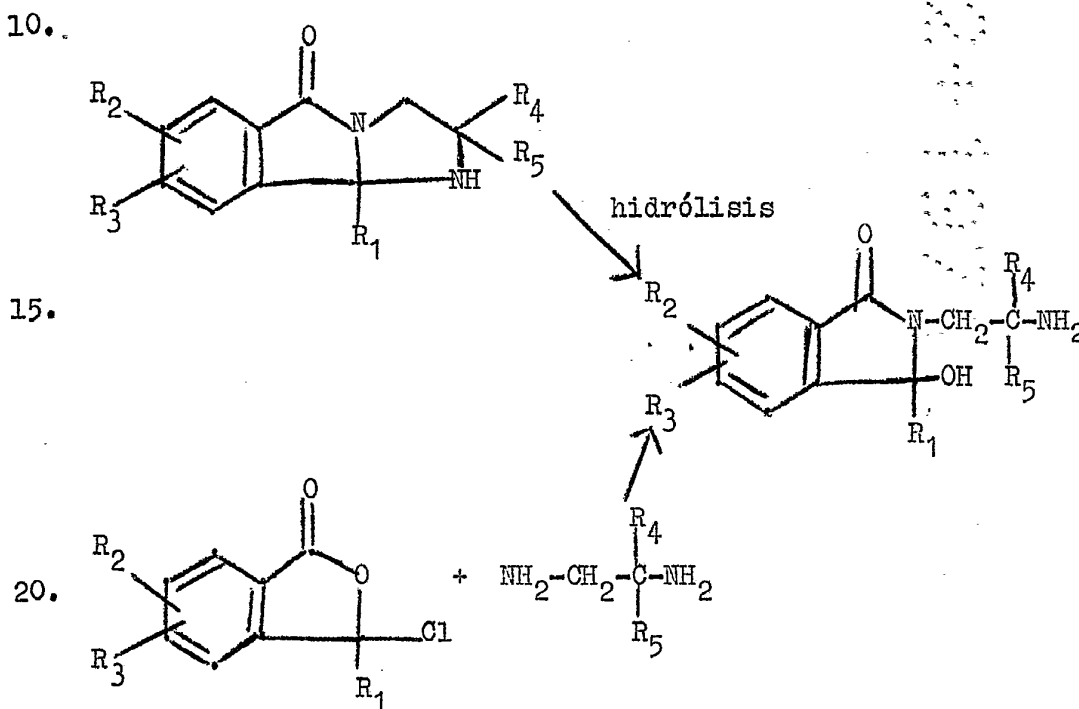
30.

388196



solvente orgánico inmiscible (como acetato de etilo, éter, cloroformo o benceno). Se separa la porción orgánica y a continuación se evapora el disolvente. El residuo se recrystaliza en un alcohol inferior (como metanol, etanol o propanol) para obtener el producto sulfonado.

Las ftalimidinas pueden obtenerse por hidrólisis de una imidazoisoindolona o mediante reacción del cloruro de psi-ácido de un ácido orto-aróil-benzoico con la 1,1-dialquil-etilendiamina apropiada :

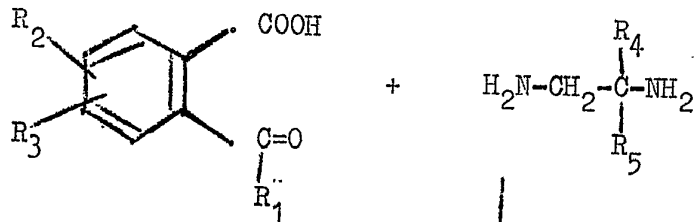


25. donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 y R_6 tienen el mismo significado que antes.

Los compuestos de imidazoisoindolona pueden prepararse condensando una 1,1-dialquiletilendiamina con el ácido orto-(carbonilo sustituido)-benzoico apropiado :

30.

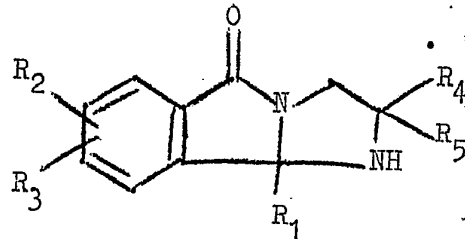
388196



5.

reflujo

10.



15.

donde $\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3, \text{R}_4$ y R_5 tienen el mismo significado que se ha definido antes.

20.

Las imidazoisindolonas pueden prepararse sometiendo a reflujo los reactivos en un disolvente orgánico inmiscible en agua (como tolueno, benceno, xileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, piridina, etc.). El matraz debe estar equipado de separador de agua y el período usual de reflujo es de 12 a 24 horas. Luego se extrae con agua la solución y se evapora en vacío la fase orgánica, hasta obtener un residuo sólido. Por recristalización en etanol, acetato de etilo, hexano/acetona, cloroformo, etc. se obtiene la imidazoisindolona con buen rendimiento.

25.

Los compuestos de las fórmulas I y II son farmacológicamente activos como agentes antidepresores cuando se administran por vía oral a los mamíferos.

30.

388196



- Estos compuestos se han administrado por via oral a un grupo de seis ratones (3 machos y 3 hembras). Una hora más tarde se trataron los animales con reserpina (2,5 mg/kg. por via intraperitoneal). Al cabo de una y de dos horas después del tratamiento, se determinó el grado de ptosis para cada ojo. La prevención de la ptosis de la reserpina es una indicación de actividad antidepresora; véase Rubin y col., J.P.E.T. 120, 125 (1957). Se efectúan al mismo tiempo controles con anfetamina y Tofranil. Los compuestos de las fórmulas I y II demostraron ser activos en los ratones a la dosis de 0,95 mg/kg aproximadamente, cuando se administraron por via oral.
- 5.
- 10.

Estos compuestos se ensayaron también para averiguar la actividad anoréxica, por el procedimiento siguiente :

15. Se adiestraron unas ratas machos Charles River que pesaban entre 120 y 140 gramos para que bebieran leche con densada edulcorada de un tubo graduado para beber. Después de un breve período de adiestramiento, se pusieron a los animales a régimen de agua ad lib por 24 horas, alimento patrón de laboratorio por 22 horas y leche condensada edulcorada por 2 horas. Al cabo de 30 minutos y al cabo de 2 horas se midió el volumen de leche consumido. Los animales se pesaron cada día. Se mantuvo este programa por 5 días a la semana durante un período de varios meses. Los viernes se efectuaron pruebas con medicamento y los cambios en el consumo de leche y en el peso a las 24 horas se compararon con el promedio de los dos días anteriores a la administración del medicamento. Los animales se ensayaron en grupos de 6, y a un grupo se administró solución salina cada semana para que sirviera de control. Los medicamentos se ad
- 20.
- 25.
- 30.



ministraron de ordinario por via intraperitoneal en solu -
cion salina o por via oral en agua.

Los compuestos de este invento no inhibieron el ape-
tito cuando el tratamiento se efectuó con niveles de dosi-
5. ficación hasta 10 mg/kg de peso corporal, per os.

Los ejemplos que siguen se incluyen para ilustrar el
invento, pero sin limitar su alcance.

EJEMPLO 1.-

10. En un matraz equipado con separador de agua se sometió
a reflujo una solución de 50 g de ácido orto-(para-cloro-
benzoil)-benzoico, 100 cc de tolueno y 40 cc de 1,2-diamino-
2-metil-propano. Después de 17 horas de reflujo, se extrajo
la solución con agua y se evaporó en vacio la porción orgá-
nica, hasta obtener un residuo sólido. Por recristalización
15. en etanol se obtuvo 9b-(para-clorofenil)-1,2,3,9b-tetrahi-
dro-2,2-dietil-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona, de punto
de fusión 132-134°C.

Análisis : Calculado para C₁₈H₁₇ClN₂O: C, 69.34; H, 5.17;
N, 8.99; Cl, 11.11

20. Hallado : C, 69.21; H, 5.40; N, 8.65; Cl, 11.30.

De manera semejante, haciendo reaccionar 1,1-dialqui-
letilendiamina apropiada con ácidos orto-benzoilbenzoicos
se obtienen :

- 25. 1,2,3,9b-tetrahidro-2,2-dietil-9b-fenil-5H-imidazo
[2,1-a]iso-indol-5-ona,
2,2-dietil-9b-(3,4-diyodofenil)-1,2,3,9b-tetrahidro-
5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona,
9b-(3,4-dietoxifenil)-1,2,3,9b-tetrahidro-2,2-dimetil-
5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona,
- 30. 2-etil-9b-(4-hexilfenil)-1,2,3,9b-tetrahidro-2-metil-

388196



5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona,
7-amino-9b-(para-fluorofenil)-1,2,3,9b-tetrahidro-2,2-depropil-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona y
7-cloro-9b-(4-etilfenil)-1,2,3,9b-tetrahidro-2-metil-2-propil-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona.

EJEMPLO II

Se somete a reflujo en un matraz equipado con separador de agua una solución de 50 g de ácido orto-(para-fluoro-benzoil)-benzoico, 150 cc de tolueno y 75 cc de 1,2-diamino-2-metilpropano. Después de 19 horas de reflujo, se extrae la solución con agua, se evapora la fase toluénica hasta sequedad y se recristaliza el residuo en alcohol acuoso. Se obtiene 9b-(para-fluorofenil)-1,2,3,9b-tetrahidro-2,2-dimetil-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona de punto de fusión 108-110°C.

15. Análisis : Calculado para $C_{18}H_{17}N_2FO$: C, 72.95; H, 5.78; N, 9.45;
Hallado : C, 72.83; H, 5.86; N, 9.45.

Del mismo modo se preparan :

20. la 9b-(3-bromo-p-tolil)-1,2,3,9b-tetrahidro-2,2-dimetil-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona.

la 1,2,3,9b-tetrahidro-2,2,7-trimetil-9b-fenil-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona y

la 1,2,3,9b-tetrahidro-2,2-dimetil-9b-fenil-9-propil-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona.

25. EJEMPLO III

En un matraz equipado con separador de agua se somete a reflujo una solución de 40 g de ácido orto-benzoilbenzoico, 60 cc de 1,2-diamino-2-metilpropano y 150 cc de tolueno. Después de 8 horas de reflujo, se extrae la solución con agua y se evapora hasta sequedad la porción toluénica. Recrista-



lizando el residuo en etanol, se obtiene 1,2,3,9b-tetrahidro-9b-fenil-2,2-dimetil-5H-imidazo [2,1-a]isoindol-5-ona, de punto de fusión 146-149°C.

Análisis: Calculado para C₁₈H₁₈N₂O: C, 77.67; H, 6.52; N, 10.07

Hallado: C, 77.35; H, 6.88; N, 10.15.

5. Repitiendo el procedimiento anterior, se preparan los compuestos siguientes:

9b-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,9b-tetrahidro-2,2-dimetil-5H-imidazo [2,1-a]isoindol-5-ona,

2,2-dietyl-9b-(para-fluorofenil)-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo [2,1-a]isoindol-5-ona y

10. 1,2,3,9b-tetrahidro-2,2-dimetil-9b-(para-tolil)-5H-imidazo [2,1-a]isoindol-5-ona.

EJEMPLO IV

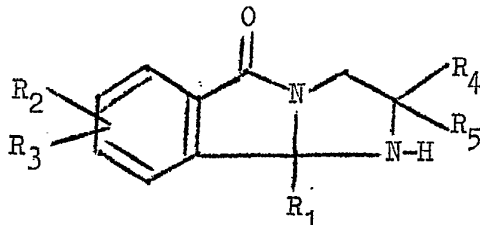
15. Se somete a reflujo en un matraz provisto de separador de agua una solución de 35 g de ácido orto-(para-bromobenzoil)-benzoico, 125 cc de tolueno y 50cc de 1,2-diamino-2-metilpropano. Después de 6 horas de reflujo, se extrae la solución con agua y se evapora la fase toluénica en vacío, hasta sequedad. Por recristalización en alcohol diluido se obtiene 9b-(para-bromofenil)-1,2,3-9b-tetrahidro-2,2-dimetil-5H-imidazo [2,1-a]isoindol-5-ona, de punto de fusión 133-135°C.

20. Análisis: Calculado para C₁₈H₁₇N₂BrO: C, 60.51; H, 4.80; N, 7.84

Hallado: C, 60.80; H, 4.91; N, 7.91

EJEMPLO V

25. Repitiendo el procedimiento de los Ejemplos I a IV para condensar una 1,1-dialquiletildiamina apropiada con un orto-cetoácido, se producen las 2,2-dialquil-9b-aril-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo [2,1-a]isoindol-5-onas siguientes:



30. donde R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ tienen estos significados:



<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>R₄</u>	<u>R₅</u>
para-yodofenilo	7-bromo	hidrógeno	metilo	metilo
3,4-dimetilfenilo	8-metoxi	hidrógeno	metilo	etilo
para-metoxifenilo	7-cloro	8-cloro	metilo	metilo
trifluorometilfenilo	7-metilamino	hidrógeno	etilo	etilo
2,5-dibromofenilo	7-metilo	8-metilo	metilo	metilo
3,4-dimetoxifenilo	6-etoxi	hidrógeno	metilo	metilo
2-tienilo	7-metoxi	8-metoxi	butilo	butilo
para-propoxifenilo	9-yodo	hidrógeno	metilo	metilo
2-piridilo	7-fluoro	8-fluoro	metilo	butilo
2,5-dipropoxifenilo	hidrógeno	hidrógeno	metilo	metilo
2-furilo	7-etilo	hidrógeno	metilo	metilo
3,4-dietilfenilo	8-propilamino	hidrógeno	metilo	metilo
tetrahidro-2-naftilo	7-etilo	9-etilo	propilo	etilo
orto-clorofenilo	hidrógeno	hidrógeno	metilo	metilo
fenilo	8-etilo	hidrógeno	metilo	metilo
2,5-dibutilfenilo	hidrógeno	hidrógeno	metilo	metilo
fenilo	hidrógeno	hidrógeno	etilo	metilo
para-clorofenilo	7-etoxi	hidrógeno	metilo	metilo
meta-clorofenilo	hidrógeno	hidrógeno	metilo	metilo

388196



EJEMPLO VI

Se calienta en baño de vapor una mezcla de 30 g de 9b-(para-clorofenil)-1,2,3,9b-tetrahidro-2,2-dimetil-5H-imidazo[2,1-a]isoin-5-ona, preparada como en el Ejemplo I, y 100 cc de ácido clorhídrico al 50%. La disolución se produce con el calentamiento durante 10 minutos; luego empieza a precipitarse inmediatamente materia sólida. Se enfria la mezcla, se la filtra y se la lava con acetona, lo que da clorhidrato de 2-(2-amino-2-metilpropil)-3-(para-clorofenil)-3-hidroxi-ftalimidina, de punto de fusión 230-232°C.

Se neutraliza con solución de carbonato sódico esta sal de clorhidrato, para obtener la base ftalimidínica correspondiente, de punto de fusión 208-210°C (recristalizada en etanol).

15. Análisis: Calculado para: $C_{18}H_{19}N_2ClO_2$: C, 65.35; H, 5.79; N, 8.47; Cl, 10.72.

Hallado : C, 65.48; H, 5.75; N, 8.43; Cl, 10.88.

Del mismo modo se preparan, partiendo de las otras 2,2-dialquil-9b-aril-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isoin-5-onas del Ejemplo I, los compuestos siguientes :

- 20. 2-(2-amino-2-etilbutil)-3-hidroxi-3-(3,4-diyodofenil)-ftalimidina,
- 2-(2-amino-2-metilpropil)-3-(3,4-dietoxifenil)-3-hidroxi-ftalimidina,
- 25. 2-(2-amino-2-metilbutil)-3-(4-hexilfenil)-3-hidroxi-ftalimidina,
- 6-amino-2-(2-amino-2-propilpentil)-3-(para-fluorofenil)-3-hidroxi-ftalimidina y
- 30. 2-(2-amino-2-metilpentil)-6-cloro-3-(para-etilfenil)-3-hidroxi-ftalimidina.

388196



EJEMPLO VII

5. Se calienta en baño de vapor una mezcla de 45 g de 9b-(para-fluorofenil)-1,2,3,9b-tetrahydro-2,2-dimetil-5H-imidazo[2,1-a]isocindol-5-ona, preparada como en el Ejemplo II, y 150 cc de ácido clorhídrico al 50%. Al cabo de 10 minutos se forma una solución límpida; luego empieza a precipitarse materia sólida. Se calienta la mezcla por 10 minutos más y luego se la enfría, se la filtra y se la lava con acetona. El sólido obtenido es clorhidrato de 2-(2-amino-2-metilpropil)-3-(para-fluoro-fenil)-3-hidroxitftalimidina, hidrato, de punto de fusión 177-180°C (descomposición).

10. Se neutraliza la sal clorhidrato con solución de carbonato sódico, para obtener la base de ftalimidina, con punto de fusión de 196-199°C.

Análisis: Calculado para $C_{18}H_{19}N_2O_2$: C, 68.78; H, 6.09; N, 8.91.

15. Hallado : C, 68.83; H, 6.18; N, 8.99

20. Del mismo modo se preparan la 2-(2-amino-2-metilpropil)-3-(3-bromo-para-tolil)-3-hidroxitftalimidina, la 2-(2-amino-2-metilpropil)-3-hidroxi-6-metil-3-fenilftalimidina y la 2-(2-amino-2-metilpropil)-3-hidroxi-3-fenil-4-propilftalimidina.

EJEMPLO VIII.-

25. Se calienta en baño de vapor una mezcla de 47 g de 1,2,3,9b-tetrahydro-9b-fenil-2,2-dimetil-5H-imidazo[2,1-a]isocindol-5-ona, preparada como en el Ejemplo III, y 150 cc de ácido clorhídrico al 50%. Al cabo de 15 minutos se forma una solución límpida y luego se produce reprecipitación. Después de calentar por cinco minutos más, se enfría la mezcla y se la filtra, lo que da clorhidrato de 2-(2-amino-2-

388196



metilpropil)-3-hidroxi-3-fenilftalimidina, de punto de fusión 252-255°C (descomposición).

Neutralizando con solución de carbonato sódico la sal clorhidrato preparada antes, se obtiene la base de ftalimidina, con punto de fusión de 172-173°C.

Análisis: Calculado para $C_{18}H_{20}N_2O_2$: C, 72.94; H, 6.80; N, 9.45.

Hallado :C, 72.80; H, 6.93; N, 9.32.

10. Repitiendo el procedimiento anterior se preparan los compuestos siguientes :

2-(2-amino-2-metilpropil)-3-(3,4-diclorofenil)-3-hidroxi-ftalimidina,

2-(2-amino-2-etilbutil)-3-(para-fluorofenil)-3-hidroxi-ftalimidina y

15. 2-(2-amino-2-metilpropil)-3-hidroxi-3-(para-tóil)-ftalimidina.

EJEMPLO IX

20. Se calienta en baño de vapor una mezcla de 33 g de 9b-(para-bromofenil)-1,2,3,9b-tetrahidro-2,2-dimetil-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona y 120 cc de ácido clorhídrico al 50 %.

25. Se forma en 10 minutos una solución límpida y luego se produce reprecipitación. Después de calentar por 10 minutos más, se enfria la mezcla y se la filtra, lo que da clorhidrato de 2-(2-amino-2-metilpropil)-3-(para-bromofenil)-3-hidroxi-ftalimidina, de punto de fusión 227-230°C (descomposición).

30. Neutralizando con solución de carbonato sódico la sal clorhidrato preparada antes, se obtiene la base de ftalimidina, con punto de fusión de 194-196°C.



388196

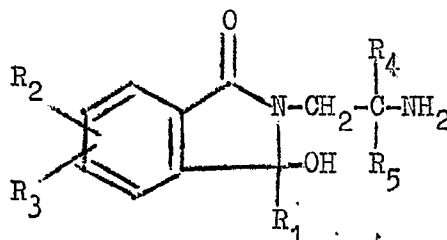
Análisis: Calculado para $C_{18}H_{19}N_2Br_2O$: C, 57.61; H, 5.10;
N, 7.46.

Hallado : C, 57.37; H, 5.19; N, 7.29.

EJEMPLO X

5. Cuando se repite el procedimiento de los Ejemplos VI a IX para hidrolizar una 2,2-dialquil-9b-aryl-1,2,3,9b-tetrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona apropiada, como la descrita en el Ejemplo V, se obtiene el respectivo halohidrato de 2-(2-amino-2,2-dialquiletil)-3-aryl-3-hidroxitimidina, que luego se neutraliza para producir la base correspondiente, de la fórmula
- 10.

15.



20.

donde R_1, R_2, R_3, R_4 y R_5 tienen los significados siguientes :

388196



" 10 "

<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>R₄</u>	<u>R₅</u>
para-yodofenilo	7-bromo	hidrógeno	metilo	metilo
3,4-dimetilfenilo	8-metoxi	hidrógeno	metilo	etilo
para-metoxifenilo	7-cloro	8-cloro	metilo	metilo
trifluorometilfenilo	7-metilamino	hidrógeno	etilo	etilo
2,5-dibromofenilo	7-metilo	8-metilo	metilo	metilo
3,4-dimetoxifenilo	6-etoxi	hidrógeno	metilo	metilo
2-tienilo	7-metoxi	8-metoxi	butilo	butilo
para-propoxifenilo	9-yodo	hidrógeno	metilo	metilo
2-piridilo	7-fluoro	8-fluoro	metilo	butilo
2,5-di-propoxifenilo	hidrógeno	hidrógeno	metilo	metilo
2-furilo	7-etilo	hidrógeno	metilo	metilo
3,4-dietilfenilo	8-propilamino	hidrógeno	metilo	metilo
tetrahidro-2-naftilo	7-etilo	9-etilo	propilo	etilo
orto-clorofenilo	hidrógeno	hidrógeno	metilo	metilo
fenilo	8-etilo	hidrógeno	metilo	metilo
2,5-dibutilfenilo	hidrógeno	hidrógeno	metilo	metilo
fenilo	hidrógeno	hidrógeno	etilo	metilo
para-clorofenilo	7-etoxi	hidrógeno	metilo	metilo
meta-clorofenilo	hidrógeno	hidrógeno	metilo	metilo

388196



EJEMPLO XI

Se disuelve en 40 cc de acetona el cloruro de ácido preparado a base de 26 g de ácido orto-(para-clorobenzoil)-benzoico y se añade la solución, a gotas y agitando, a 35 cc de 1,2-diamino-2-metilpropano y 150 cc de piridina. Se somete la mezcla a reflujo y agitación por una hora y luego se la evapora en vacío hasta sequedad. Se deslía el residuo con agua y se le separa por filtración. Recristalizando en etanol, se obtiene 2-(2-amino-2-metilpropil)-3-(para-clorofenil)-3-hidroxi-ftalimidina, de punto de fusión 208-210°C.

De manera semejante se acila el haluro de ácido de los ácidos orto-benzoilbenzóicos apropiados, para formar los compuestos siguientes :

2-(2-amino-2-metilpropil)-3-(para-fluorofenil)-3-hidroxi-ftalimidina, de punto de fusión 177-180°C,

2-(2-amino-2-metilpropil)-3-hidroxi-3-fenil-ftalimidina, de punto de fusión 172-173°C, y

2-(2-amino-2-metilpropil)-3-(para-bromofenil)-3-hidroxi-ftalimidina, de punto de fusión 194-196°C.

20. EJEMPLO XII

Se somete a reflujo por 18 horas una mezcla de 30 g de clorhidrato de 2-(2-amino-2-metilpropil)-3-(para-clorofenil)-3-hidroxi-ftalimidina, preparado como en el Ejemplo VI, 30 g de cloruro de para-toluensulfonilo y 500 cc de piridina anhidra. Se evapora la mezcla hasta sequedad y se distribuye el residuo entre acetato de etilo y agua. Se seca sobre sulfato de magnesio la porción de acetato de etilo y luego se la evapora hasta sequedad para obtener un residuo sólido. Mediante recristalización en etanol, se obtiene 9b-(para-clorofenil)-1,2,3,9b-tetrahidro-2,2-dimetil-1-(para-to-



clorhidrato de 2-(2-amino-2-metilpropil)-3-(para-clorofenil)-3-hidroxi-ftalimidina, preparada como en el Ejemplo VI, 25 g de cloruro de para-toluensulfonilo y 125 cc de piridina anhidra. Se evapora la solución hasta sequedad y se distribuye el residuo entre acetato de etilo y agua. Luego se evapora la porción de acetato de etilo, hasta obtener un residuo sólido. Recristalizando éste en etanol, se obtiene

5. N-(2-(3-(para-clorofenil)-3-hidroxi-2-ftalimidinil)-1,1-dimetiletil)-para-toluensulfonamida, de punto de fusión 225-227°C.

Análisis: Calculado para $C_{25}H_{25}ClN_2O_4S$: C, 61.91; H, 5.20; N, 5.78; Cl, 7.31; S, 6.61.

Hallado: C, 61.83; H, 5.00; N, 5.63; Cl, 7.43; S, 6.82.

15. Se deja reposar a la temperatura del ambiente por 45 minutos una solución de 15 g de la N-(2-(3-(para-clorofenil)-3-hidroxi-2-ftalimidinil)-1,1-dimetiletil)-para-toluensulfonamida preparada antes y 40 cc de ácido sulfúrico al 90%. La mezcla reaccional, que contiene la sal sulfato de 4'-cloro-2-(4,4(5,5)-dimetil-2-imidazolil)-2-il)-benzofenona, se templata con varios volúmenes de agua helada y se neutraliza la solución concentrada de hidróxido sódico. Se separa la materia sólida y se la lava con agua, Mediante recristalización, se obtiene 5-(para-clorofenil)-2,3-dihidro-2,2(o 3,3)-dimetil-5H-imidazol[2,1-a]isocindol-5-ol, de punto de fusión 199-202°C, idéntico, según los criterios usuales, al obtenido en el Ejemplo XII.

20. Se satura con cloruro de hidrógeno una suspensión de 1,5 g del 5-(para-clorofenil)-2,3-dihidro-2,2(o 3,3)-dimetil-5H-imidazol[2,1-a]isocindol-5-ol en 25 cc de etanol absoluto. Se evapora la solución en vacío hasta sequedad, se



5. tritura el residuo con acetato de etilo y se le separa por filtración. Recristalizando en una mezcla de etanol y acetato de etilo, se obtiene clorhidrato de 4'-cloro-2-(4,4(5,5)-dimetil-2-imidazolin-2-il)-benzofenona, de punto de fusión 235-238°C (descomposición).

Análisis: Calculado para $C_{18}H_{17}N_2OCl \cdot HCl$: C, 61.90; H, 5.19; N, 8.20; Cl, 20.30.

Hallado: C, 61.59; H, 5.29; N, 8.20; Cl, 20.53

IR (KBr) 1670 cm^{-1} , $2558-2941\text{ cm}^{-1}$

10. U.V. (Isopropanol) max. 263 m μ ($\epsilon = 12,460$)

EJEMPLO XIV

15. Se somete a reflujo por 8 horas una mezcla de 32 g de 2-(2-amino-2-metilpropil)-3-(para-fluorofenil)-3-hidroxi-ftalimidina, 22 g de cloruro de para-toluensulfonilo y 200 cc de piridina. Se evapora la solución en vacío, hasta sequedad y se distribuye el residuo entre acetato de etilo y agua. Se evapora hasta sequedad la porción de acetato de etilo y se recristaliza el residuo en etanol, lo que da N-(2-(3-(para-fluorofenil)-3-hidroxi-2-ftalimidinil)-1,1-dimetiletil)-p-toluensulfonamida, de punto de fusión 206-209°C.

20. Análisis: Calculado para $C_{25}H_{25}N_2FSO_4$: C, 64.09; H, 5.37; N, 6.30

Hallado: C, 64.25; H, 5.39; N, 6.30

25. Se deja reposar a la temperatura del ambiente por 45 minutos una solución de 22 g de la N-(2-(3-(para-fluorofenil)-3-hidroxi-2-ftalimidinil)-1,1-dimetil)-para-toluensulfonamida y 50 cc de ácido sulfúrico al 90%. La mezcla, que contiene la sal sulfato de 4'-fluoro-2-(4,4(5,5)-dimetil-2-imidazolin-2-il)-benzofenona, se templea con varios volúmenes de agua helada y se neutraliza con solución concentrada de hidróxido

30.



sódico. Luego se separa la materia sólida y se la lava con agua. Mediante recristalización en acetato de etilo, se obtiene 5-(para-fluorofenil)-2,3-dihidro-2,2(o 3,3)-dimetil-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ol, de punto de fusión 194-196°C.

5. Análisis: Calculado para $C_{18}H_{17}N_2FO$: C, 72.96; H, 5.78; N, 9.45

Hallado: C, 72.88; H, 5.91; N, 9.45

IR (KBr) 1658 cm^{-1} , $2273\text{-}2278\text{ cm}^{-1}$

U.V. (95% EtOH) max 260 m μ ($\epsilon = 5,760$)

max 272 m μ ($\epsilon = 5,000$)

10.

(pHl) max 252 m μ ($\epsilon = 13,000$)

Tratando el 5-(para-fluorofenil)-2,3-dihidro-2,2-dimetil-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ol con cloruro de hidrógeno, se obtiene clorhidrato de 4'-fluoro-2-(4,4(5,5)-dimetil-2-imidazolin-2-il)-benzofenona, de punto de fusión 203-205°C.

15. Análisis: Calculado para $C_{18}H_{17}N_2FO \cdot HCl$: C, 64.96; H, 5.45; N, 8.42

Hallado: C, 64.79; H, 5.47; N, 8.39

IR (KBr) 1658 cm^{-1} , $2600\text{-}2941\text{ cm}^{-1}$

U.V. (isopropanol) max 250 m μ ($\epsilon = 12,100$)

EJEMPLO XV

20.

Se somete a reflujo por 8 horas una mezcla de 27,5 g de 2-(2-amino-2-metilpropil)-3-hidroxi-3-fenil-ftalimidina, 20 g de cloruro de para-toluensulfonilo y 200 cc de piridina. Se evapora la solución hasta sequedad, se tritura el residuo con agua y se le separa por filtración. Recristalizando en etanol al 95%, se obtiene N-(2-(3-fenil-3-hidroxi-2-ftalimidinil)-1,1-dimetiletil)-para-toluensulfonamida, de punto de fusión 197-200°C.

25.

Análisis: Calculado para $C_{25}H_{26}N_2SO_4$: C, 66.64; H, 5.81; N, 6.22

Hallado: C, 66.30; H, 5.70; N, 6.13

30.

Se deja reposar a la temperatura del ambiente por 45



minutos una solución de 17 g de la N-(2-3-fenil-3-hidroxi-
 -2-ftalimidinil-1,1-dimetiletíl)-para-toluensulfonamida y
 50 cc de ácido sulfúrico al 90%. La solución, que contiene la
 sal sulfato de 2-(4,4(5,5)-dimetil-2-imidazolin-2-il)-benzo-
 5. fenona, se temple con varios volúmenes de agua helada y se
 neutraliza con solución concentrada de hidróxido sódico. Lue-
 go se separa la materia sólida y se la lava con agua. Median-
 te recristalización en etanol, se obtiene 5-fenil-2,3-dihidro-
 -2,2-dihidro-2,2-(o 3,3)-dimetil-5H-imidazo/2,1-a/iscindol-5-
 10. -ol, de punto de fusión 211-212°C.

Análisis: Calculado para C₁₈H₁₈N₂O: C, 77.67; H, 6.52; N, 10.07

Hallado: C, 77.44; H, 6.64; N, 9.87

IR (KBr) 1645 cm⁻¹, 2273-2790 cm⁻¹

U.V. (95% EtOH) max 260 mμ (ε = 4,900)

max 272 mμ (ε = 4,400)

(pH1) max 250 mμ (ε = 13,480)

15.

Tratando el 5-fenil-2,3-dihidro-2,2(o 3,3)-dimetil-5H-
 -imidazo/2,1-a/iscindol-5-ol con cloruro de hidrógeno, se ob-
 tiene clorhidrato de 2-(4,4(5,5)-dimetil-2-imidazolin-2-il)-
 20. -benzofenona, de punto de fusión 174-176°C.

Análisis: Calculado para C₁₈H₁₈N₂O·HCl: C, 68.68; H, 6.08; N, 8.90

Hallado: C, 68.86; H, 6.07; N, 8.87

IR (KBr) 1645 cm⁻¹, 2564-3077 cm⁻¹

U.V. (isopropanol) max. 249 mμ (ε = 12,940)

25.

EJEMPLO XVI

Se somete a reflujo por 8 horas una mezcla de 16,8 g
 de 2-(2-amino-2-metilpropil)-3-(para-bromofenil)-3-hidroxi f
 talimidina, 10 g de cloruro de para-toluensulfonilo y 100 cc
 de piridina. Se evapora la solución hasta sequedad y se dis-
 30. tribuye el residuo entre acetato de etilo y agua. Se evapora



la solución hasta sequedad y se distribuye el residuo entre acetato de etilo y agua. Se evapora la porción de acetato de etilo hasta obtener un residuo sólido y por recristalización en etanol se obtiene N-(2- β -(para-bromofenil)-3-hidroxi-2-ftalimidinil)-1,1-dimetiletil)-paratoluensulfonamida, de punto de fusión 234-237° C.

5.

Análisis: Calculado para $C_{25}H_{25}N_2BrSO_4$: C, 56.71; H, 4.76; N, 5.30.

Hallado: C, 56.91; H, 4.65; N, 5.45.

10.

Se deja reposar a la temperatura del ambiente por 45 minutos una solución de 11 g de la N-(2- β -(para-bromofenil)-3-hidroxi-2-ftalimidinil)-1,1-dimetiletil)-para-toluensulfonamida y 50 cc de ácido sulfúrico al 90%. La solución, que contiene la sal sulfato de 4'-bromo-(4,4(5,5)-dimetil-2-

15.

imidazolin-2-il)-benzofenona, se temple con varios volúmenes de agua helada y se neutraliza con solución concentrada de hidróxido sódico. Luego se separa la materia sólida y se la lava con agua. Recristalizando en acetato de etilo, se obtiene 5-(para-bromofenil)-2,3-dihidro-2,2(o 3,3)-dimetil-

20.

5H-imidazo[2,1-a]isocindol-5-ol, de punto de fusión 192-194° C.

Análisis: Calculado para: $C_{18}H_{17}N_2BrO$: C, 60.51; H, 4.79; N, 7.85.

Hallado: C, 60.51; H, 4.82; N, 7.82.

25.

IR (KBr) 1639 cm^{-1} , 2273-2778 cm^{-1}

U.V. (95% EtOH) max. 224 m μ (ϵ = 24,400)
 max. 263 m μ (ϵ = 6,780)
 (pH1) max. 275 m μ (ϵ = 6,400)
 max. 267 m μ (ϵ = 13,640)

30.

Tratando el 5-(para-bromofenil)-2,3-dihidro-2,2-dimetil-5H-imidazo[2,1-a]isocindol-5-ol con cloruro de hidróe



geno, se obtiene clorhidrato de 4'-bromo-2-(4,4(5,5)-dimetil-2-imidazolin-2-il)-benzofenona, de punto de fusión 222-225°C.

Análisis: Calculado para: C₁₈H₁₇BrN₂O.HCl: C, 54.91; H, 4.61; N, 7.12.

5.

Hallado : C, 55.09; H, 4.67; N, 6.75

IR (KBr) 1661 cm⁻¹, 2500-2941 cm⁻¹

U.V. (Isopropanol) max. 267 mμ (ε = 14,500)

EJEMPLO XVII

10.

Quando se repite el procedimiento de los Ejemplos XIII a XVI para hacer reaccionar halohidrato apropiado de 2-(2-amino-2-alquilalquil-3-aril-3-hidroxi-ftalimidina con haluros de arilsulfonilo o alquilsulfonilo, se obtienen las N-(3-aril-3-hidroxi-2-ftalimidinil)-1,1-dialquilalquil)-sulfonamidas (I) siguientes, las cuales se ponen luego en contacto con ácido sulfúrico para formar sales de sulfato apropiadas de compuestos 4,4(5,5)-dialquil-2-imidazolin-2-il-fenil-aróílicos (II), los cuales se neutralizan para obtener 2,2(o 3,3)-dialquil-5-aril-2,3-dihidro-5H-imidazo[2,1-a]isocindol-5-oles (III) apropiados, que pueden acidificarse (por ejemplo, con ácido clorhídrico) para formar las respectivas sales de adición de ácidos (por ejemplo, el clorhidrato) de compuesto 4,4(5,5)-dialquil-2-imidazolin-2-il-fenil-aróílico (IV). Los compuestos (I), (II), (III) y (IV) se representan por medio de las fórmulas siguientes :

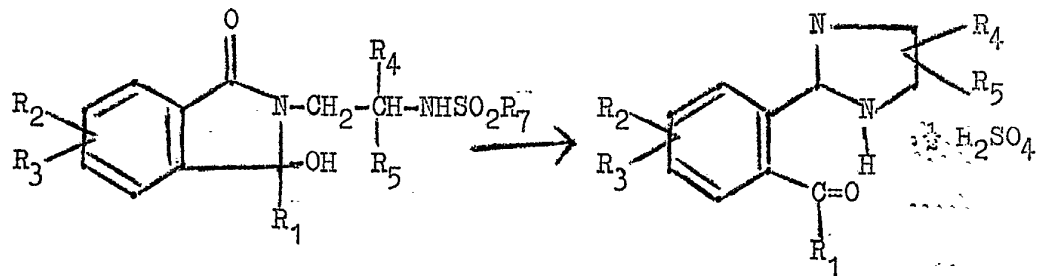
15.

20.

25.

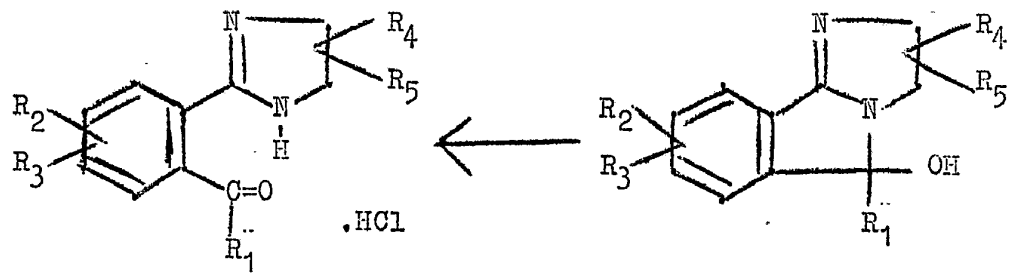


388196



(I)

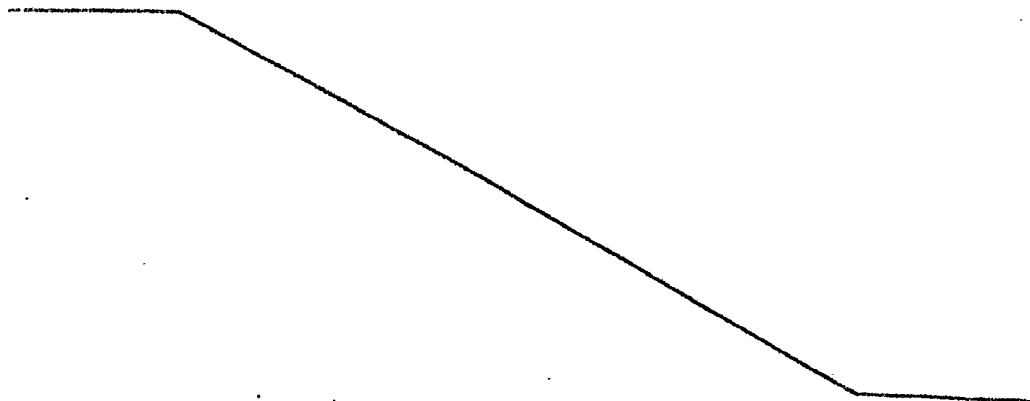
(II)



(IV)

(III)

donde R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_7 tienen esta definición:



R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₇
para-yodofenilo	7-bromo	hidrógeno	metilo	metilo	etilo
3,4-dimetilfenilo	8-metoxi	hidrógeno	metilo	etilo	fenilo
para-metoxifenilo	7-cloro	8-cloro	metilo	metilo	para-clorofenilo
trifluorometilfenilo	7-metilamino	hidrógeno	etilo	etilo	fenilo
2,5-dibromofenilo	7-metilo	8-metilo	metilo	metilo	para-bromofenilo
3,4-dimetoxifenilo	6-etoxi	hidrógeno	metilo	metilo	4-etilfenilo
2-tienilo	7-metoxi	8-metoxi	butilo	butilo	3,4-dimetilfenilo
para-propoxifenilo	9-yodo	hidrógeno	metilo	metilo	fenilo
2-piridilo	7-fluoro	8-fluoro	metilo	butilo	2,5-diclorofenilo
2,5-di-propoxifenilo	hidrógeno	hidrógeno	metilo	metilo	pentilo
2-furilo	7-etilo	hidrógeno	metilo	metilo	3,4-dibromofenilo
3,4-dietilfenilo	8-propilamino	hidrógeno	metilo	metilo	para-yodofenilo
tetrahidro-2-naftilo	7-etilo	9-etilo	propilo	etilo	para-metoxifenilo
orto-clorofenilo	hidrógeno	hidrógeno	metilo	metilo	para-yodofenilo
fenilo	8-etilo	hidrógeno	metilo	metilo	3,4-difluorofenilo
2,5-dibutilfenilo	hidrógeno	hidrógeno	metilo	metilo	para-etoxifenilo
fenilo	hidrógeno	hidrógeno	etilo	metilo	3,4-dietilfenilo
para-clorofenilo	7-etoxi	hidrógeno	metilo	metilo	para-fluorofenilo
meta-clorofenilo	hidrógeno	hidrógeno	metilo	metilo	para-etoxifenilo



388196



EJEMPLO XVIII.-

5. Se deja reposar a la temperatura del ambiente por 18 horas una solución de 21,5 g de 2-(2-aminoetil)-3-(para-clorofenil)-3-hidroxi-ftalimidina, 13,3 g de cloruro de para-toluensulfonilo y 150 cc de piridina. Se temple la mezcla con agua y se la extrae con acetato de etilo. Luego se evapora la porción de acetato de etilo, hasta sequedad, y se deja que el residuo cristalice con el reposo durante 3 días. Recristalizando en etanol acuoso, se obtiene N-(2-(3-(para-clorofenil)-3-hidroxi-2-ftalimidinil)-etil)-para-toluensulfonamida, de punto de fusión 133-136°C.
10. Análisis: Calculado para $C_{23}H_{21}N_2O_4SCl$: C, 60,32; H, 4.84; N, 6,12; Cl, 7.74
- Hallado: C, 60.54; H, 4.50; N, 6.08; Cl, 7.56.
15. Se deja reposar a la temperatura del ambiente por 45 minutos una solución de 18 g de N-(2-(3-(para-clorofenil)-3-hidroxi-2-ftalimidinil)-etil)-para-toluensulfonamida y 50 cc de ácido sulfúrico al 90%. La solución, que contiene la sal sulfato de 4'-cloro-2-(2-imidazolin-2-il)-benzofenona,
20. se temple con varios volúmenes de agua helada y se neutraliza con solución concentrada de hidróxido sódico. Luego se separa la materia sólida y se la lava con agua. Recristalizando en dimetilacetamida, se obtiene 5-(para-clorofenil)-2,3-dihidro-5H-imidazo[2,1-a]isocindol-5-ol, de punto de fusión 208-210°C (descomposición)
25. Análisis: Calculado para: $C_{16}H_{12}N_2OCl$: C, 67.49; H, 4.60; N, 9.84; Cl, 12.45.
- Hallado : C, 67.18; H, 4.32; N, 9.68; Cl, 12,70
- IR (KBr) 1645 cm^{-1} ; $2380-3000\text{ cm}^{-1}$

388196



U.V. (95% EtOH) max. 223 m μ (ϵ = 19.000)
 infl. 242.5 m μ (ϵ = 8.300)
 max. 268.5 m μ (ϵ = 4.400)
 (pH1) max. 272 m μ (ϵ = 4.400)
 max. 251 m μ (ϵ = 11.000)
 max. 264 m μ (ϵ = 10.800)

5. Tratando el 5-(para-clorofenil)-2,3-dihidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ol con cloruro de hidrógeno, se obtiene clorhidrato de 4'-cloro-2-(2-imidazolin-2-il)-benzofenona, de punto de fusión 170-172°C

Análisis: Calculado para C₁₆H₁₃N₂ClO.HCl: C, 59.80;

10. H, 4.40; N, 8.72; Cl, 22.08

Hallado: C, 59.63; H, 4.50; N, 8.72; Cl, 21.79.

IR (KBr) 1647 cm⁻¹, 2300-3200 cm⁻¹

U.V. (95% EtOH) max. 252 m μ (ϵ = 12.100)
 max. 265 m μ (ϵ = 12.300)
 (Isopropanol) max. 264m μ (ϵ = 11.000)

15. EJEMPLO XIX

Cuando se repite el procedimiento del Ejemplo XXII para hacer reaccionar 2-(2-aminoetil)-3-aril-3-hidroxiftalimidina o halohidratos con haluros apropiados de arilsulfonilo o alquilsulfonilo, se obtiene N-(2-[3-aril-3-hidro

20. xi-2-ftalimidinil]-alquil-sulfonamidas, las cuales se ponen en contacto con ácido sulfúrico para formar sales de sulfato de compuestos 2-imidazolin-2-il-fenil-aróilicos,

que se neutralizan para obtener los 5-aril-2,3-dihidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-oles siguientes, los cuales

25. se acidifican (por ejemplo, con ácido clorhídrico) para producir sus respectivas sales de adición (por ejemplo los clorhidratos) de compuesto 2-imidazolin-2-il-fenil-aróilico que se reseñan a continuación.

388196



	5-ARIL-2,3-DIHI-DRO-5- IMIDAZO/2,1-a/ISOINDOL 5-OLES	CLORHIDRATOS DE COMPUESTO 2-IMIDAZOLIN-2-IL-FENIL- ARILICO
	2,3-dihidro-5-(3',4'-diyodofenil)-5H-imidazo/2,1-a/isoindol-5-ol	Clorhidrato de 2-(2-imidazolin-2-il)-3',4'-diyodobenzofenona
5.	5-(3',4'-dietoxifenil)-2,3-dihidro-5H-imidazo/2,1-a/isoindol-5-ol	Clorhidrato de 3'-4'-dietoxi-2-(2-imidazolin-2-il)-benzofenona
	2,3-dihidro-5-(4'-tolil)-5H-imidazo/2,1-a/isoindol-5-ol	Clorhidrato de 2-(2-imidazolin-2-il)-4'-metilbenzofenona
	5-(4'-hexilfenil)-2,3-dihidro-5H-imidazo/2,1-a/isoindol-5-ol	Clorhidrato de 4'-hexil-2-(2-imidazolin-2-il)-benzofenona
10.	2,3-dihidro-5-(2-tienil-5H-imidazo/2,1-a/isoindol-5-ol	Clorhidrato de 2-(2-imidazolin-2-il)-fenil-2-tienilce-tona
	2,3-dihidro-8-metil-5-fenil-5H-imidazo/2,1-a/isoindol-5-ol	Clorhidrato de 2-(2-imidazolin-2-il)-4-metilbenzofenona
15.	2,3-dihidro-5-fenil-6-propil-5H-imidazo/2,1-a/isoindol-5-ol	Clorhidrato de 2-(2-imidazolin-2-il)-6-propilbenzofenona
	5-(4'-bromofenil)-2,3-dihidro-5H-imidazo/2,1-a/isoindol-5-ol	Clorhidrato de 4'-bromo-2-(2-imidazolin-2-il)-benzofenona
	5-(3',4'-diclorofenil)-2,3-dihidro-5H-imidazo/2,1-a/isoindol-5-ol	Clorhidrato de 3',4'-dicloro-2-(2-imidazolin-2-il)-benzofenona
20.	5-(4'-fluorofenil)-2,3-dihidro-5H-imidazo/2,1-a/isoindol-5-ol	Clorhidrato de 4'-fluoro-2-(2-imidazolin-2-il)-benzofenona
	5-(3'-bromo-4'-metilfenil)-2,3-dihidro-5H-imidazo/2,1-a/isoindol-5-ol	Clorhidrato de 3'-bromo-2-(2-imidazolin-2-il)-4'-metilbenzofenona
25.	7-bromo-2,3-dihidro-5-(4-tolil)-5H-imidazo/2,1-a/isoindol-5-ol	Clorhidrato de 5-bromo-2-(2-imidazolin-2-il)-4'-metilbenzofenona
	7,8-dibromo-5-(4-bromofenil)-2,3-dihidro-5H-imidazo/2,1-a/isoindol-5-ol	Clorhidrato de 4,4',5-tribromo-2-(2-imidazolin-2-il)benzofenona
30.	2,3-dihidro-5-(2,4-dimetoxifenil)-5H-imidazo/2,1-a/isoindol-5-ol	Clorhidrato de 2-(2-imidazolin-2-il)-2',4'-dimetoxibenzofenona

388196



5-ARIL-2,3-DIHIDRO-5-
IMIDAZO/2,1-a/ISOINDOL
5-OLES

CLORHIDRATOS DE COMPUESTO
2-IMIDAZOLIN-2-IL-FENIL-
AROILICO

- 5(2,4-dibromofenil)-2,3-dihidro-5H-imidazo/2,1-a/isoindol-5-ol

Clorhidrato de 2',4'-dibromo-2-(2-imidazolin-2-il)-benzofenona
- 5. 2,3-dihidro-5-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-5H-imidazo/2,1-a/isoindol-5-ol

Clorhidrato de 2-(2-imidazolin-2-il)-fenil-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-cetona
- 5-(4-trifluorometilfenil)-2,3-dihidro-5H-imidazo/2,1-a/isoindol-5-ol

Clorhidrato de 4'-trifluorometil-2-(2-imidazolin-2-il)-benzofenona
- 10. 5-(2-trifluorometilfenil)-2,3-dihidro-5H-imidazo/2,1-a/isoindol-5-ol

Clorhidrato de 2'-trifluorometil-2-(2-imidazolin-2-il)-benzofenona
- 5-furil-2,3-dihidro-5H-imidazo/2,1-a/isoindol-5-ol

Clorhidrato de furil-2-(2-imidazolin-2-il)-fenilcetona
- 5-(3-amino-4-clorofenil)-2,3-dihidro-5H-imidazo/2,1-a/isoindol-5-ol

Diclorhidrato de 3'-amino-4'-cloro-2-(2-imidazolin-2-il)-benzofenona
- 15. 7-cloro-2,3-dihidro-5-fenil-5H-imidazo/2,1-a/isoindol-5-ol

Clorhidrato de 5-cloro-2-(2-imidazolin-2-il)-benzofenona
- 2,3-dihidro-8metil-5-fenil-5H-imidazo/2,1-a/isoindol-5-ol

Clorhidrato de 2-(2-imidazolin-2-il)-4-metilbenzofenona
- 20. 7-etilamino-2,3-dihidro-5-fenil-5H-imidazo/2,1-a/isoindol-5-ol

Diclorhidrato de 5-etilamino-2-(2-imidazolin-2-il)-benzofenona
- 7,8-dicloro-2,3-dihidro-5-fenil-5H-imidazo/2,1-a/isoindol-5-ol

Clorhidrato de 4,5-dicloro-2-(2-imidazolin-2-il)-benzofenona
- 2,3-dihidro-4,7,8-dimetoxi-5-fenil-5H-imidazo/2,1-a/isoindol-5-ol

Clorhidrato de 2-(2-imidazolin-2-il)-4,5-dimetoxiben-zofenona
- 25. 2,3-dihidro-5-(3-yodofenil)-5H-imidazo/2,1-a/isoindol-5-ol

Clorhidrato de 2-(2-imidazolin-2-il)-3'-yodobenzofenona.
- 8-amil-2,3-dihidro-5-fenil-5H-imidazo/2,1-a/isoindol-5-ol

Clorhidrato de 4-amil-2-(2-imidazolin-2-il)-benzofenona
- 2,3-dihidro-5-fenil-7-propil-5H-imidazo/2,1-a/isoindol-5-ol

Clorhidrato de 2-(2-imidazolin-2-il)-5-propilbenzofenona
- 30. 2,3-dihidro-5-fenil-7-propil-5H-imidazo/2,1-a/isoindol-5-ol

Clorhidrato de 2-(2-imidazolin-2-il)-5-propilbenzofenona



5-ARIL-2,3-DIHIDRO-5-
IMIDAZO[2,1-a]ISOLINDOL
5-OLAS

CLORHIDRATOS DE COMPUESTO
2-IMIDAZOLIN-2-IL-FENIL
ARILICO

8-butoxi-2,3-dihidro-5-fe-
nil-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ol

Clorhidrato de 4-betoxi-2-(2-
imidazolin-2-il)-benzofenona

5.

2,3-dihidro-5-(3,4-dimetil-
fenil)-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ol

Clorhidrato de 2-(2-imidazolin-
2-il)-3'-4'-dimetilbenzofenona

2,3-dihidro-5-(4-propoxife-
nil)-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ol

Clorhidrato de 2-(2-imidazolin-
2-il)-4'-propoxibenzofenona

10.

EJEMPLO XX

Se deja reposar a la temperatura del ambiente por seis horas una solución de 10 g de 2-(2-aminoetil)-3-hidroxi-3-fenilftalimidina, 8 g de cloruro de para-toluensulfonilo y 50 cc de piridina. Se temple la mezcla con agua, se separa la porción acuosa y se disuelve el residuo en acetato de etilo.

15.

Luego se extrae la solución con agua y se evapora hasta sequedad, en vacío. El residuo se solidifica con el reposo. Recristalizando en etanol, se obtiene N-(2-3-fenil-3-hidroxi-2-ftalimidinil-etil)-para-toluensulfonamida, de punto de fusión 160 - 162° C

20.

Análisis: Calculado para $C_{23}H_{22}N_2O_4S$: C, 65.38; H, 5.24; N, 6.63; S, 7.59.

Hallado : C, 65.22; H, 4.98; N, 6.52; S, 7.48.

EJEMPLO XXI

25.

Se deja reposar a la temperatura del ambiente por 30 minutos una solución de 7 g de N-(2-3-fenil-3-hidroxi-3-ftalimidinil-etil)-para-toluensulfonamida y 20 cc de ácido sulfúrico al 90%. Se temple la solución con agua helada y se la extrae con acetato de etilo. Se neutraliza con solución concentrada de hidróxido sódico la porción acuosa, se separa

30.



la materia sólida y se la lava con agua. Mediante recristalización en dimetilacetamida, se obtiene 5-fenil-2,3-dihidro-5H-imidazo[2,1-a]-isoindol-5-ol, con punto de fusión de 207-210°C (descomposición).

- 5. Análisis: Calculado para: $C_{16}H_{14}N_2O$: C, 76.77; H, 5.63; N, 11.20.
Hallado : C, 76.63; H, 5.66; N, 11.00

IR (KBr) 1645 cm^{-1} , 2300-3000 cm^{-1}

U.V. (95% EtOH) inf. 225 m μ ($\epsilon = 14,900$)
 max. 268 m μ ($\epsilon = 4,200$)
 (pH1) max. 250 m μ ($\epsilon = 13,500$)

- 10. Tratando con cloruro de hidrógeno el 5-fenil-2,3-dihidro-5H-imidazo[2,1-a]-isoindol-5-ol, se obtiene clorhidrato de 2-(2-imidazolin-2-il)-benzofenona, con punto de fusión de 195-197°C (descomposición).

Análisis: Calculado para $C_{16}H_{14}N_2O.HCl$: C, 67.03; H, 5.27;

- 15. N, 9.77; Cl, 12.36

Hallado: C, 66.88; H, 5.33; N, 9.83; Cl, 12.50.

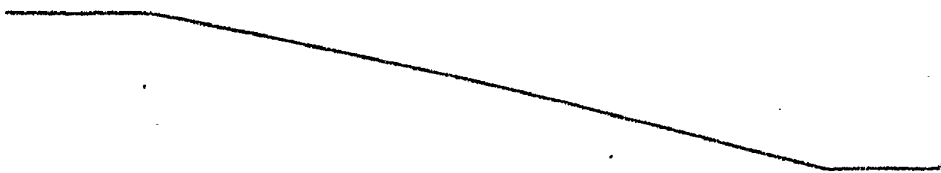
IR (KBr) 1650 cm^{-1} , 2400-3200 cm^{-1}

U.V. (95% EtOH) max. 250 m μ ($\epsilon = 12,800$).

REIVINDICACIONES

- 20. Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de patente U.S.A., serial núm. 10.984 del 12 de febrero de 1970.

- 25. 1.- Procedimiento para la preparación de 5-aryl-2,3-dihidro-2,2(o bien 3,3)dimetil-5H-imidazo[2,1-a]-isoindol-5-oles y 2 (4,4(o bien 5,5)dimetil-2-imidazolin-2-il) benzofenonas de la fórmula :





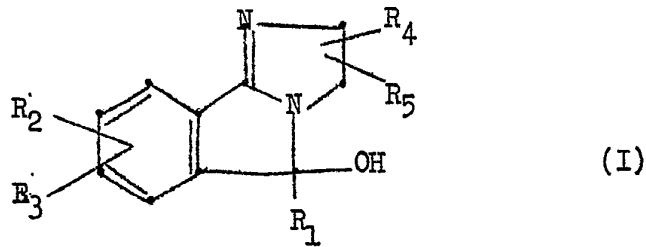
REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente estadounidense serial núm. 10.984 del 12 de Febrero de 1970.

5.

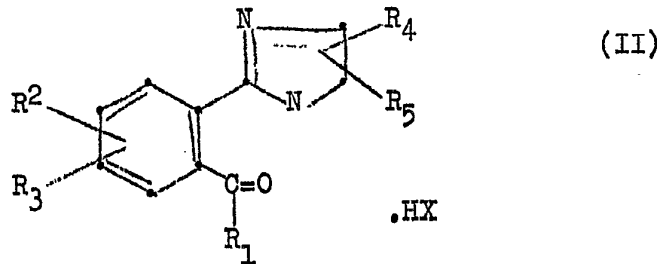
1. Procedimiento para la preparación de 5-aril-2,3-dihidro-2,2(o bien 3,3)dimetil-5H-imidazo[2,1-a]isocindol-5-oles y 2 (4,4(o bien 5,5)dimetil-2-imidazolin-2-il) benzofenonas de las fórmulas, respectivamente tautoméricas:

10.



y

15.



20.

en las que R₁ se toma del grupo constituido por fenilo, monohalofenilo, dihalofenilo, mono-alquilo (inferior)-fenilo, di-alquilo(inferior)-fenilo, trifluorometilfenilo, mono-alcoxilo(inferior)-fenilo, di-alcoxilo(inferior)-fenilo, tienilo, piridilo, furilo y tetrahidro-2-naftilo; R₂ se toma del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, amino, alquilamino inferior, alquilo inferior y alcoxilo inferior;

25.

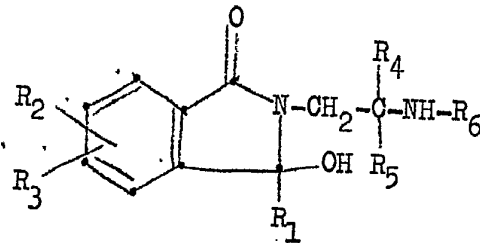
388196



R_3 es hidrógeno, cuando R_2 y R_3 son desemejantes, mientras que cuando R_2 y R_3 son iguales se toman ambos del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, alquilo inferior y alcoxilo inferior; y, en la fórmula (I), R_4 y R_5 se toman del grupo constituido por hidrógeno y alquilo inferior; mientras que, en la fórmula (II) R_4 y R_5 son alquilo inferior; y X es una porción aniónica de una sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable, caracterizado en la forma tautómera (I) por tratarse una ftalimidina de la fórmula

5.

10.



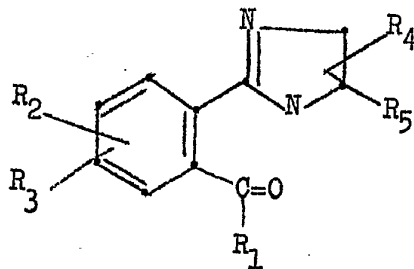
(III)

15.

en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 tienen la misma definición que antes, mientras que R_6 se toma del grupo constituido por alquilsulfonilo inferior, fenilsulfonilo, monohalofenilsulfonilo, dihalofenilsulfonilo, mono-alquilo(inferior)-fenilsulfonilo, di-alquilo(inferior)-fenilsulfonilo y alcoxilo inferior-fenilsulfonilo, con un 80 a un 100% de ácido sulfúrico, para formar un sulfato de la fórmula:

20.

25.



. 1/2 H₂SO₄

Handwritten signature or mark.

388196



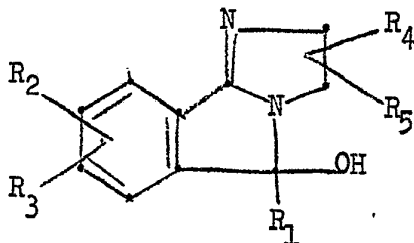
en la que

R_1, R_2, R_3, R_4 y R_5 tienen la misma definición que antes,

y ponerse luego en contacto dicho sulfato con una base;

5. y, en la forma tautómera (II), por ponerse en contacto un compuesto de la fórmula

10.



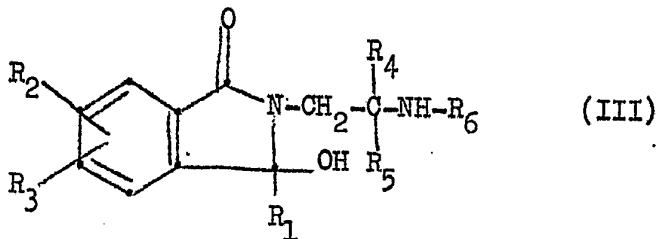
en la que

R_1, R_2, R_3, R_4 y R_5 tienen el mismo significado que antes se ha expresado para los substituyentes de la fórmula (II) con un ácido farmacológicamente aceptable.

15.

2. Procedimiento, según la reivindicación 1, que, en una primera fase del mismo, para la preparación de las ftalimidinas sulfonadas de la fórmula (III)

20.



25.

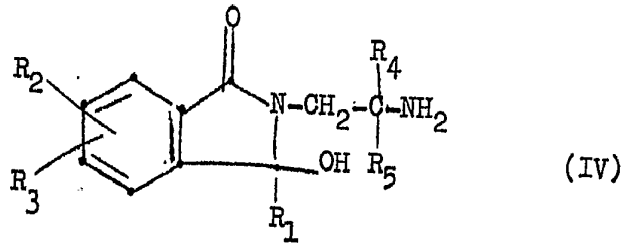
donde los substituyentes R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 tienen el significado ya expresado para dicha fórmula en la reivindicación anterior, está caracterizado por hacerse reac-

pey



cionar las ftalimidinas correspondientes de la fórmula (IV).

5.



donde

R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ tienen la misma definición que antes,

10.

con un haluro de sulfonilo de la fórmula

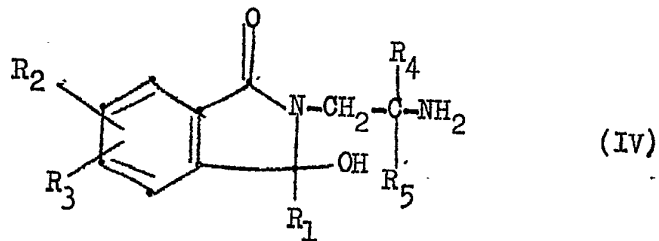


en la que R₆ se toma del grupo constituido por alquilsulfonilo inferior, fenilsulfonilo, monohalofenilsulfonilo, dihalofenilsulfonilo, mono-alquilo(inferior)-fenilsulfonilo, di-alquilo(inferior)-fenilsulfonilo y alcoxilo inferior-fenilsulfonilo; y X es halógeno, en piridina, a temperatura de 25° a 115°C y por un período de 4 a unas 8 horas.

15.

3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2 caracterizado porque en una fase previa, la preparación de las ftaloimidinas de la fórmula (IV)

20.



25.

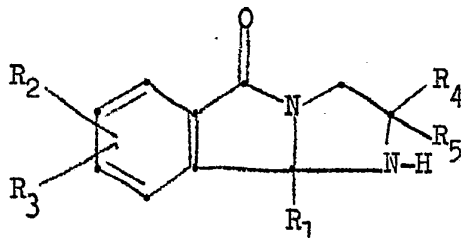
en la que los substituyentes R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ tienen el significado ya indicado en las reivindicaciones anterior-

Handwritten signature or initials.

388196



res, se pone en contacto un compuesto de la fórmula



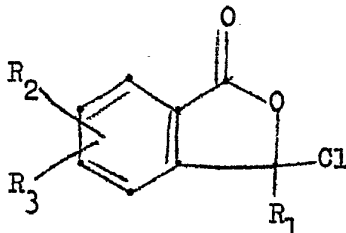
5.

en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 tienen la misma definición que antes,

con un ácido mineral, para formar la sal de adición de ácido mineral que luego se pone en contacto con una base;

10.

o bien, en una variante del método, se pone en contacto un compuesto de la fórmula:

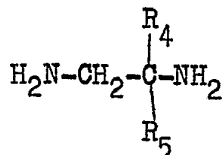


15.

en la que

R_1 , R_2 y R_3 tienen la misma definición que antes, con un compuesto de la fórmula:

20.



en la que

25.

R_4 y R_5 tienen la misma definición que antes, en un disolvente y se hace reflujar la mezcla reaccional hasta que la reacción está completada.

29



4. Procedimiento para la preparación de 5-aril-2,3-dihidro-2,2(o bien 3,3)dimetil-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-oles y 2 (4,4(o bien 5,5)dimetil-2-imidazolin-2-il)-benzofenonas.

5. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 41 hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 12 de Febrero de 1971

p.a.

JAIME ISERN

p. p.

Firmado: JOSE F. NIETO

Handwritten initials or signature.