

CASE E 1931⁺



3 0 9 1 7 4

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS COMPUESTOS
HETEROCICLICOS CONDENSADOS", a favor de la firma suiza
J.R. GEIGY A.G., domiciliada en Basilea (Suiza).

= . =

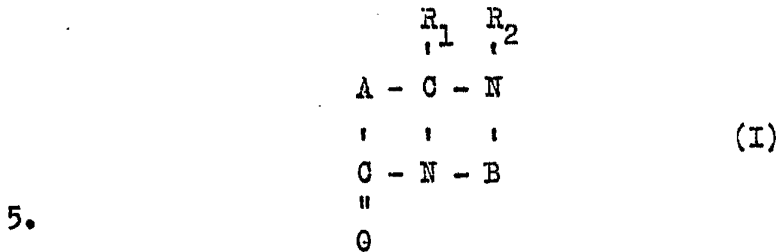
MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos compuestos heterocíclicos condensados, así como a los nuevos compuestos obtenibles por este procedimiento.

5. Se ha descubierto, sorprendentemente, que se obtienen compuestos heterocíclicos de la fórmula general I



3 0 9 1 7 4



donde

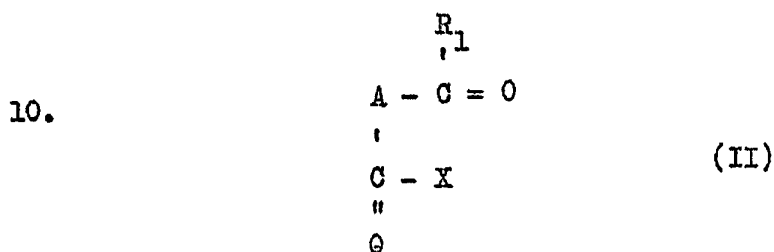
10. R_1 significa un radical alquílico inferior, un radical arílico o aralquílico (substituído, si se quiere, por grupos de alquilo inferior, alcoxi, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilamino, dialquilamino, alcancoilamino, alquilsulfamoilo o dialquilsulfamoilo, por grupos de hidroxilo, nitro, amino, sulfo, sulfamoilo o trifluorometilo y/o por átomos de halógeno) o un radical heteroarílico;
15. R_2 significa hidrógeno, un radical alquílico inferior (substituído, si se quiere, por grupos de hidroxilo o amino, por grupos de alcoxi inferior, alquiltio, alquilamino o dialquilamino, por grupos de polimetilenimino y de polimetilenimino alquil-substituído, con 5 a 7 miembros cíclicos, por un grupo 4-alquil-1-piperazínico inferior, por el grupo morfolino o por el grupo tiomorfolino) o un radical aralquílico (substituído, si se quiere, conforme a la definición de R_1); y
20. A y B significan radicales alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, aralifáticos o heterocíclicos (eventualmente substituídos) con 2 a 4, pero no más de 2 pertenecientes al mismo anillo, átomos de carbono entre las dos valencias,
- 25.

3 0 9 1 7 4



al propio tiempo que uno por lo menos de los radicales A y R₁ está ligado aromática o heterocíclicamente al átomo central,

5. si se hace reaccionar un ácido gamma-, delta- o epsilón-cetocarboxílico, o un derivado del mismo, correspondientes a la fórmula general II



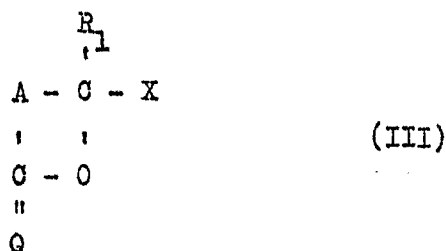
15. donde

X significa el grupo hidroxilo, cloro, bromo o un grupo alcoxi inferior o alcanciloxi, en particular el grupo acetoxi, y

20. R₁ y A tienen el significado ya expuesto en la fórmula I,

compuesto que también puede hallarse, total o parcialmente, en la forma tautómera correspondiente a la fórmula general

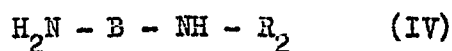
25. III





309174

con un compuesto de la fórmula general IV



5.

donde B y R₂ tienen el significado ya expuesto en la fórmula general I.

10. Los nuevos compuestos, preparables de modo sencillo y las más de las veces con buen rendimiento por este procedimiento, se distinguen sorprendentemente por valiosas propiedades farmacológicas. En particular, estos compuestos tienen actividad antiinflamatoria, narcopotenciadora, anticonvulsiva y analgésica, al mismo tiempo que una toxicidad relativamente escasa.
- 15.

20. La actividad antiinflamatoria de los compuestos de la fórmula general I se desprende, por ejemplo, de los ensayos en la peritonitis por formalina de los animales de laboratorio. Por ejemplo, se logra un descenso de la exudación superior al 45%, en comparación con los ensayos de control, administrando per os a las ratas 200 mg por kg de peso corporal de los compuestos siguientes: 7a-fenil-hexahidro-5H-pirrólo[1,2-a]imidazol-5-ona, 8a-(p-cloro-fenil)-hexahidro-5H-pirrólo[1,2-a]pirimidin-6(2H)-ona, 9b-(p-cloro-fenil)-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona, 1-metil-9b-fenil-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona y 1-etil-9b-fenil-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona. Resultados igualmente favorables proporcionan también, por ejemplo, los ensayos sobre la in-
- 25.



3 0 9 1 7 4

fluencia del edema por formalina y del edema por albúmina de la pata de la rata, así como de los granulomas experimentales en la rata, y asimismo los ensayos sobre la acción disminuidora de la fiebre en la rata.

5. Los compuestos de la fórmula general I forman con los ácidos inorgánicos y orgánicos, como por ejemplo el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido oxálico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido maleico, el ácido fumárico, el ácido ascórbico, el ácido salicílico y el ácido acetilsalicílico, sales que tienen en general solubilidad en agua moderada hasta buena.

10. El uso terapéutico de los nuevos compuestos de la fórmula general I y de sus sales se efectúa principalmente por vía oral o rectal; sin embargo, se los puede administrar también por vía parenteral, en forma de dispersiones acuosas preparadas con ayuda de disolventes y/o emulgentes o de soluciones acuosas de sus sales aceptables farmacológicamente.

15. Los compuestos de la fórmula general I, y en particular los que tienen un átomo de hidrógeno como R_2 o grupos hidroxílicos o amínicos como sustituyentes de R_1 o R_2 , pueden utilizarse también como productos intermedios, por ejemplo para la preparación de otras materias de valor farmacológico.

20. En los compuestos de la fórmula general I y en los materiales de partida correspondientes, R_1 es, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, ciclohexilmetilo,



309174

- 2,5-endometilenciclohexilmetilo, bencilo, beta-fenil-etilo, fenilo, orto-, meta- y para-tolilo, 2,3-, 2,4-, 3,4-, 2,5- o 2,6-xililo, orto-, meta- y para-etil-fenilo, para-propil-fenilo, para-isopropil-fenilo, para-butil-fenilo, para-iso-
5. butil-fenilo, para-tercibutil-fenilo, alfa-fenil-para-tolilo (para-bencil-fenilo), para-bifenililo, orto-, meta- y para-fluoro-fenilo, orto-, meta- y para-cloro-fenilo, orto-, meta- y para-bromo-fenilo, 2,4-dicloro-fenilo, 2,5-dicloro-fenilo, 3,4-dicloro-fenilo, 2-metil-4-cloro-fenilo, 2-metil-
10. 5-cloro-fenilo, alfa,alfa,alfa-trifluoro-m-tolilo, alfa,alfa,alfa-trifluoro-p-tolilo, 2,4,6-trimetil-fenilo, meta-metoxi-fenilo, para-metoxi-fenilo, meta-etoxi-fenilo, para-etoxi-fenilo, para-metiltio-fenilo, orto-hidroxi-fenilo, meta-hidroxi-fenilo, para-hidroxi-fenilo, 2-hidroxi-4-metil-
15. fenilo, 2-hidroxi-5-metil-fenilo, para-metilsulfonil-fenilo, para-acetamido-fenilo, meta-acetamido-fenilo, meta-amino-fenilo, meta-nitro-fenilo, 3-acetamido-4-cloro-fenilo, 3-amino-4-cloro-fenilo, 2-hidroxi-4-cloro-fenilo, 2-hidroxi-5-cloro-fenilo, 2-hidroxi-5-metoxi-fenilo, 3-sulfamoil-
20. 4-cloro-fenilo, meta-dimetilsulfamoil-fenilo, 3-nitro-4-amino-fenilo, 3-nitro-4-metiltio-fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo o 2-tienilo.

- A es, por ejemplo, etileno, trimetileno, tetrametileno, feniletileno, 2,2-dimetil-trimetileno, 1,2-difenil-
25. trimetileno, orto-fenileno, 4-metil-orto-fenileno, 3-cloro-orto-fenileno, 4-cloro-orto-fenileno, 3,6-dicloro-orto-fenileno, 3,4,5,6-tetracloro-orto-fenileno, 4-metoxi-orto-fenileno, cis-1,2-ciclohexileno o un radical piridínico bivalente vecino.



B es, por ejemplo, etileno, trimetileno, tetrametileno, 2,2-dimetil-trimetileno, metil-etileno, 1,1-dimetil-etileno, 1,2-dimetil-etileno, etil-etileno, orto-bencileno, alfa, alfa'-orto-xilileno, orto-fenileno, 4-metil-orto-fenileno, 3-cloro-orto-fenileno, 4-cloro-orto-fenileno, 4-metoxi-orto-fenileno, 1,2-naftileno, 1,8-naftileno, o, o'-bifenileno, cis- o trans-1,2-ciclohexileno o un radical piridinico bivalente vecino.

Los radicales no simétricos de los bivalentes reseñados para A y B pueden hallarse en la molécula de la materia final, fundamentalmente, en las diversas disposiciones posibles.

R_2 es, por ejemplo, hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, 2-hidroxi-etilo, 3-hidroxi-propilo, 2-metoxi-etilo, 2-etoxi-etilo, 3-metoxi-propilo, 2-metiltio-etilo, 3-metiltio-propilo, 2-amino-etilo, 2-etilamino-etilo, 2-dimetilamino-etilo, 2-dietilamino-etilo, 3-dimetilamino-propilo, 3-dietilamino-propilo, bencilo, para-dimetilamino-bencilo, para-cloro-bencilo, meta-trifluorometil-bencilo, veratrilo, beta-fenil-etilo, alfa-metil-beta-fenil-etilo, beta-(1-pirrolidinil)-etilo, beta-piperidino-etilo, beta-hexametilenimino-etilo, beta-morfolino-etilo, beta-tiomorfolino-etilo, beta-(1-piperacinil)-etilo o beta-(4-metil-1-piperacinil)-etilo.

Muchos de los compuestos de las fórmulas generales II, III y IV que entran en consideración como materiales de partida son ya conocidos o pueden prepararse por procedimientos generalmente conocidos. En los materiales

3 0 9 1 7 4

- de partida de la fórmula general II, el grupo carbonílico está, según la definición, ligado siempre, por lo menos unilateralmente, a un anillo bencénico o un anillo heteroaromático, es decir, un anillo tiofénico o piridínico. En
5. el caso más sencillo, cuando en el material de partida de la fórmula general II o III aparece como A un radical alifático y R_1 es un radical aromático o heteroaromático, mientras en el material de partida de la fórmula general IV aparece como B un radical alifático, se obtienen con el procedimiento productos dotados de dos anillos condensados y otro anillo más, ligado angularmente. Si A y/o B son un radical cíclico, se originan sistemas cíclicos con 3, 4 o más anillos condensados. Según la definición, únicamente dos de los átomos de carbono situados entre ambas valencias de A, y asimismo de B, pueden pertenecer al mismo anillo. Otros, sin embargo, pueden hallarse fuera del anillo o pertenecer a un segundo anillo, tal como ocurre, por ejemplo, en los productos de condensación basados en ácido orto-fenacil-benzoico, como material de partida de la fórmula general II, o
 10. alfa,2-toluendiamina (orto-amino-bencilamina) y respectivamente 1,8-naftalindiamina o 2,2'-bifenildiamina como material de partida de la fórmula general IV. A título de ejemplos de los materiales de partida de las fórmulas generales II y III cabe citar los compuestos siguientes:
 15. ácido orto-acetil-benzoico,
ácido orto-propionil-benzoico,
ácido orto-butirol-benzoico,
ácido 3-benzoil-propiónico,
 - 20.
 - 25.

3 091 74



- ácido 3-(meta-fluoro-benz_oil)-propiónico,
- ácido 3-(para-fluoro-benz_oil)-propiónico,
- ácido 3-(meta-cloro-benz_oil)-propiónico,
- ácido 3-(para-cloro-benz_oil)-propiónico,
- 5. ácido 3-(para-bromo-benz_oil)-propiónico,
- ácido 3-(meta-nitro-benz_oil)-propiónico,
- ácido 3-(meta-toluoil)-propiónico,
- ácido 3-(para-toluoil)-propiónico,
- ácido 3-(para-etil-benz_oil)-propiónico,
- 10. ácido 3-(para-isopropil-benz_oil)-propiónico,
- ácido 3-(para-terciobutil-benz_oil)-propiónico,
- ácido 3-(alfa, alfa, alfa-trifluoro-meta-toluoil)-propiónico,
- ácido 3-saliciloil-propiónico,
- ácido 3-(meta-hidroxi-benz_oil)-propiónico,
- 15. ácido 3-(para-anis_oil)-propiónico,
- ácido 2-butiltio-3-benz_oil-propiónico,
- ácido 2-butiltio-3-(para-cloro-benz_oil)-propiónico,
- ácido 2-feniltio-3-benz_oil-propiónico,
- ácido 2-fenil-3-benz_oil-propiónico,
- 20. ácido 2-fenil-3-(para-anis_oil)-propiónico,
- ácido 4-benz_oil-butírico,
- ácido 3,3-dimetil-4-benz_oil-butírico,
- ácido 3,3-dimetil-4-(para-cloro-benz_oil)-butírico,
- ácido 2,3-difenil-4-benz_oil-butírico,
- 25. ácido 2,3-difenil-4-(para-anis_oil)-butírico,
- ácido 3-(2'-tenoíl)-propiónico,
- ácido 2-fenil-3-(2'-tenoíl)-propiónico,
- ácido 4-(2'-tenoíl)-butírico,
- ácido 5-benz_oil-valeriánico,

3 0 9 1 7 4



- ácido 2-benzoil-ciclohexan-carboxílico,
- ácido orto-benzoil-benzoico,
- ácido orto-(m'-fluoro-benzoil)-benzoico,
- ácido orto-(p'-fluorobenzoil)-benzoico,
- 5. ácido orto-(m'-cloro-benzoil)-benzoico,
- ácido orto-(p'-cloro-benzoil)-benzoico,
- ácido orto-(p'-bromo-benzoil)-benzoico,
- ácido orto-(m'-nitro-benzoil)-benzoico,
- ácido orto-(m'-toluoil)-benzoico,
- 10. ácido orto-(p'-toluoil)-benzoico,
- ácido orto-(p'-etil-benzoil)-benzoico,
- ácido orto-(p'-isopropil-benzoil)-benzoico,
- ácido orto-(p'-terciobutil-benzoil)-benzoico,
- ácido orto-(alfa, alfa, alfa-trifluoro-m'-toluoil)-benzoico,
- 15. ácido orto-(alfa, alfa, alfa-trifluoro-p'-toluoil)-benzoico,
- ácido orto-saliciloil-benzoico,
- ácido orto-(m'-hidroxi-benzoil)-benzoico,
- ácido orto-(p'-hidroxi-benzoil)-benzoico,
- ácido orto-(m'-anisoi)-benzoico,
- 20. ácido orto-(p'-anisoi)-benzoico,
- ácido orto-(p'-etoxi-benzoil)-benzoico,
- ácido orto-(p'-metiltio-benzoil)-benzoico,
- ácido orto-(p'-metilsulfonil-benzoil)-benzoico,
- ácido orto-(m'-amino-benzoil)-benzoico,
- 25. ácido orto-(m'-acetamido-benzoil)-benzoico,
- ácido orto-(p'-acetamido-benzoil)-benzoico,
- ácido orto-(m'-dimetilsulfamoi)-benzoico,
- ácido orto-(3,4-dicloro-benzoil)-benzoico,

309174



- ácido orto-(2,4-dimetil-benzoil)-benzoico,
ácido orto-(2,5-dimetil-benzoil)-benzoico,
ácido orto-(3,4-dimetil-benzoil)-benzoico,
ácido orto-(5-cloro-saliciloil)-benzoico,
5. ácido orto-(3-nitro-4-hidroxi-benzoil)-benzoico,
ácido orto-(2-hidroxi-5-metil-benzoil)-benzoico,
ácido orto-(2-hidroxi-5-metoxi-benzoil)-benzoico,
ácido orto-(3-nitro-4-metiltio-benzoil)-benzoico,
ácido orto-(3-amino-4-cloro-benzoil)-benzoico,
10. ácido orto-(3-nitro-4-amino-benzoil)-benzoico,
ácido orto-(3-acetamido-4-cloro-benzoil)-benzoico,
ácido orto-(3-sulfamoil-4-cloro-benzoil)-benzoico,
ácido orto-(2,4,6-trimetil-benzoil)-benzoico,
ácido 2-benzoil-3-cloro-benzoico,
15. ácido 2-benzoil-3-nitro-benzoico,
ácido 2-benzoil-3,4,5,6-tetracloro-benzoico,
ácido 2-(para-cloro-benzoil)-3-cloro-benzoico,
ácido 2-(para-cloro-benzoil)-3,4,5,6-tetracloro-benzoico,
ácido 2-(para-fenil-benzoil)-benzoico,
20. ácido orto-(2-naftoil)-benzoico,
ácido orto-fenilacetil-benzoico,
ácido orto-fenacil-benzoico,
ácido orto-benzoil-fenilacético,
ácido 3-(para-cloro-benzoil)-picolínico,
25. éster etílico del ácido 3-benzoil-propiónico,
éster metílico del ácido orto-benzoil-benzoico,
3-cloro-3-fenil-ftalida,
3-metoxi-3-fenil-ftalida y
3-acetoxi-3-fenil-ftalida.

309174



Como materiales de partida de la fórmula general
IV cabe citar:

- la etilendiamina,
- 5. la N-metil-etilendiamina,
la N-etil-etilendiamina,
la N-propil-etilendiamina,
la N-isopropil-etilendiamina,
la N-butil-etilendiamina,
- 10. la N-(2-hidroxi-etil)-etilendiamina,
la dietilentriamina,
la 1,1-dimetil-dietilentriamina (N,N-dimetil-dietilentriamina),
la 1,2-propandiamina,
la 1,2-butadiamina,
- 15. la 2,3-butandiamina,
la N²-isopropil-2-metil-1,2-propandiamina,
la cis-1,2-ciclohexandiamina,
la trans-1,3-ciclohexandiamina,
la orto-fenilendiamina,
- 20. la N-metil-orto-fenilendiamina,
la N-etil-orto-fenilendiamina,
la N-(2-dimetilamino-etil)-orto-fenilendiamina,
la N-(2-dietilamino-etil)-orto-fenilendiamina,
la toluen-3,4-diamina (4-metil-orto-fenilendiamina),
- 25. la 2,3-piridin-diamina,
la 1,3-propandiamina,
la N-metil-1,3-propandiamina,
la N-etil-1,3-propandiamina,
la N-propil-1,3-propandiamina,



309174

- la N-isopropil-1,3-propandiamina,
- la N-butil-1,3-propandiamina,
- el 1,3-diamino-2-propenol,
- la 2-metil-1,3-propandiamina,
- 5. la 1,3-butandiamina,
- la 2,4-pentadidiamina,
- la toluen-alfa,2-diamina (orto-amino-bencilamina),
- la 1,8-naftalindiamina,
- la 1,4-butandiamina,
- 10. la N-metil-1,4-butandiamina,
- la N-etil-1,4-butandiamina y
- la 2,2'-bifenildiamina,

- Para la preparación de los compuestos de este in-
- 15. vento se hace actuar una amina de la fórmula general IV, en presencia o no de un disolvente (como, por ejemplo, tolueno, clorobenceno, xileno, orto-clorotolueno, orto-diclorobenceno, nitrobenzoceno o alcohol amílico), a temperaturas de 100 a 250° aproximadamente, sobre un ácido cetocarboxílico o un derivado del mismo, correspondientes a las fórmulas generales II y/o III. La condensación según este invento se realiza con desdoblamiento de la cantidad equimolar del compuesto H-X y de agua y puede en ocasiones favorecerse con agentes desdobladores de agua, por ejemplo el cloruro de zinc, o separando por destilación el agua de la reacción o respectivamente el alcohol liberado o el ácido acético liberado.
 - 20.
 - 25.

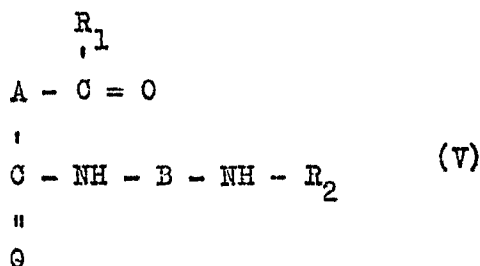
En muchos casos pueden comprobarse dos etapas de reacción en la realización del procedimiento de este inven-



309174

to. Primeramente se origina, con desdoblamiento de un compuesto X-H (o sea de agua, haluro de hidrógeno, alcohol inferior o ácido alcánico inferior), un producto intermedio de la fórmula general V

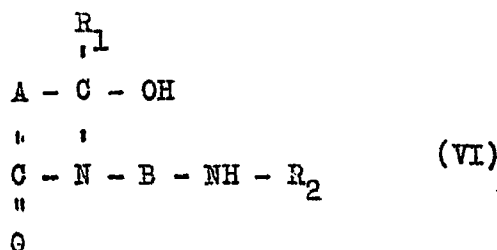
5.



10.

que en muchos casos se presenta, total o parcialmente, en la forma tautómera correspondiente a la fórmula general VI

15.



20.

25. (en estas fórmulas V y VI, R₁, R₂, A y B tienen el significado ya expuesto en la fórmula general I).

De él se origina, por desdoblamiento de agua en las condiciones de reacción expuestas antes, el producto final de la fórmula general I, conforme al invento. Este

309174



invento abarca pues, de acuerdo con lo dicho, también la preparación de tales productos finales pasando por los productos intermedios de las fórmulas generales V y/o VI.

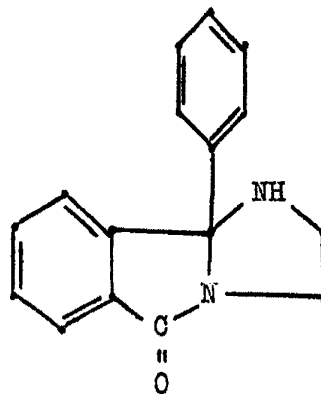
5. Los ejemplos que siguen tienen por objeto explicar con más detalle el procedimiento de este invento, pero no constituyen en absoluto las únicas modalidades de realización. Las temperaturas están indicadas en grados centígrados. Las partes significan partes en peso, y éstas se refieren a los volúmenes como el gramo al centímetro cúbico.

10.

EJEMPLO 1.

15. Se incorporan 22,6 partes de ácido orto-benzoilbenzoico a 7,2 partes de etilendiamina. Se origina así una papilla espesa, en tanto que la temperatura sube hasta unos 80°. Se aumenta la temperatura gradualmente hasta 140° y al mismo tiempo se separa por destilación la etilendiamina excedente y el agua de la reacción. Al cabo de 2 horas más de calentamiento a 140°, se vierte en una cubeta la fusión, que se ha vuelto límpida, y después del enfriamiento se la malaxa con un poco de benceno. El producto bruto cristaliza
20. entonces en forma incolora, Después de una recristalización en benceno, se obtiene la 9b-fenil-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isocindol-5-ona pura, de la fórmula

25.





3 091 74

y punto de fusión 150-151°.

- Para preparar el clorhidrato, se introduce el producto de la reacción anterior en ácido clorhídrico, al 20% aproximadamente, por ejemplo, y se separa por filtración el clorhidrato precipitado. Pero también puede disolverse en etanol el producto de la reacción y precipitarse el clorhidrato por la introducción de cloruro de hidrógeno. El clorhidrato puede purificarse, por ejemplo, mediante recristalización en etanol. Se descompone con el calentamiento a 240-260° y se disuelve con facilidad en agua.
- 5.
- 10.

Por el mismo procedimiento, pero variando como corresponde las materias de partida, se obtienen:

15. a) la 9b-(p-cloro-fenil)-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona, de punto de fusión 166-168°;
- b) la 4b-(p-cloro-fenil)-4b,5-dihidro-11H-isoindolo[2,1-a]benzimidazol-11-ona, de punto de fusión 158-160°;
20. c) la 9b-(p-metiltio-fenil)-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona, de punto de fusión 147°;
- d) la 1-metil-9b-(p-cloro-fenil)-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona, de punto de fusión 135-137°;
25. e) la 1-butil-9b-(p-cloro-fenil)-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona, de punto de fusión 121-123°;

309174



- f) la 9b-(2'-hidroxi-5'-cloro-fenil)-1,2,3,9b-tetra-
hidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona, de punto de fusión
258-260°;
5. g) la 9b-(p-metilsulfonil-fenil)-1,2,3,9b-tetrahidro-
5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona, de punto de fusión 265-267°;
- h) la 2-metil-9b-(p-cloro-fenil)-1,2,3,9b-tetrahidro-
5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona (por separación cromatográ-
fica en la columna de óxido de aluminio, con cloroformo,
se obtienen los dos estereoisómeros, de punto de fusión
153,5°-155° y 195,5°-198°);
- 10.
- i) la 10b-fenil-10,11-dihidro-6H-pirido[2',3'-4,5']
imidazo[2,1-a]isoindol-6-ona, de punto de fusión 213-215°;
- 15.
- k) la 9b-(alfa,alfa,alfa-trifluoro-p-tolil)-1,2,3,
9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona, de punto
de fusión 191-191,5°;
- 20.
- l) la 9b-(p-bromo-fenil)-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-im-
idazo[2,1-a]isoindol-5-ona, de punto de fusión 146-148°;
- m) la 9b-(p-metoxi-fenil)-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-
imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona, de punto de fusión 160-161°;
- 25.
- n) la 9b-(3'-amino-4'-cloro-fenil)-1,2,3,9b-tetrahi-
dro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona, de punto de fusión
175 a 176°;

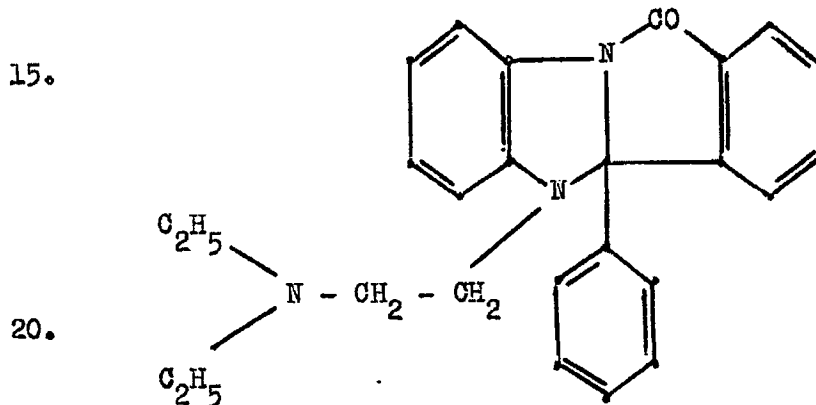


309174

o) la 9b-(1'-naftil)-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo
[2,1-a]isoindol-5-ona, de punto de fusión 166-167°;

5. p) la 9b-(3'-acetamido-4'-cloro-fenil)-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona, de punto de fusión 198-199°;

10. q) la 4b-fenil-5-(2'-dietilamino-etil)-4b,5-dihidro-11H-isoindolo[2,1-a]benzimidazol-11-ona, de la fórmula



25. y punto de fusión 121-122,5°;

r) la 1-(2'-dimetilamino-etil)-9b-fenil-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona (citrato), de punto de fusión 179-181°; y



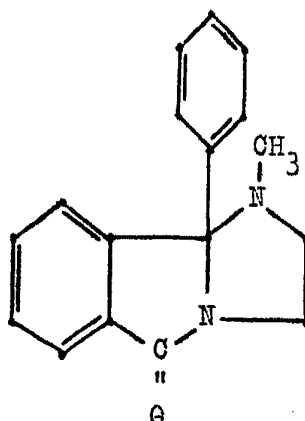
309174

s) la 1-(3'-dimetilamino-propil)-9b-fenil-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona, de punto de fusión 100-101°.

5. EJEMPLO 2.

Se disuelven en 100 cc de clorobenceno 22,6 partes de ácido orto-benzoil-benzoico. Luego se añaden 7,4 partes de N-metil-etilendiamina en el curso de 10 minutos. A continuación se aumenta la temperatura durante 1 a 2 horas en tal grado que se destile continuamente un poco de clorobenceno con el agua de la reacción, hasta llegar al punto de ebullición del clorobenceno puro (130-132°). Del destilado puede separarse 80 a 90% de la cantidad teórica de agua de reacción. Se separa de la masa reaccional, por destilación en vacío, el resto del clorobenceno y se hace cristalizar, por adición de unas 10 partes de acetato de etilo, el aceite espeso que queda. La 1-metil-9b-fenil-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona así obtenida, de la fórmula

20.



25.



309174

se separa por filtración y se recristaliza en una mezcla de 30 partes de acetato de etilo y 30 partes de éter de petróleo (de punto de ebullición 30 a 60°). Punto de fusión 120-122°.

5.

Por el mismo procedimiento y variando correspondientemente las materias de partida, se obtienen:

10. a) la 1-etil-9b-fenil-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona, de punto de fusión 119-121°;
- b) la 1-propil-9b-fenil-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona, de punto de fusión 134-136°;
15. c) la 9b-(p-tolil)-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona, de punto de fusión 152-154°;
- d) la 1-metil-9b-(p-tolil)-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona, de punto de fusión 112-114°;
20. e) la 9b-(p-etil-fenil)-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona, de punto de fusión 119-124°;
- f) la 1-metil-9b-(m-nitro-fenil)-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona, de punto de fusión 148-150°;
25. g) la 9b-(m-nitro-fenil)-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona, de punto de fusión 169-171°;

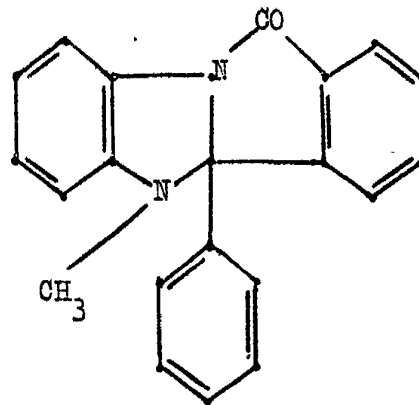


3 091 74

h) la 9b-(p-fluoro-fenil)-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isocindol-5-ona, de punto de fusión 188-190°;

5. i) la 4b-fenil-5-metil-4b,5-dihidro-11H-isocindolo [2,1-a]benzimidazol-11-ona, de la fórmula

10.



15.

20. y punto de fusión 154-156°.

EJEMPLO 3.

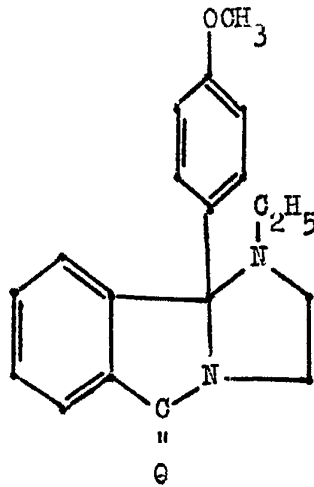
25. Se mezclan 25,6 partes de ácido orto-(p'-anisoil)-benzoico, 50 volúmenes de orto-cloro-tolueno y 8,8 partes de N-etil-etilendiamina y se calienta la mezcla en el curso de una hora, de tal modo que el agua de la reacción se destile despacio junto con orto-cloro-tolueno; hasta alcanzar el punto de ebullición del disolvente puro (159°), se recogen así 3,5 partes de agua. Se separa el resto del clorotolueno por destilación en vacío y se destila en alto vacío



3 091 74

el residuo viscoso. El destilado verdoso que pasa a 185-187° y 0,01 mm aproximadamente de presión es malaxado con un poco de acetato de etilo, lo que hace que cristalice. Por recristalización en acetato de etilo se obtiene la 1-etil-9b-(p-metoxi-fenil)-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isocindol-5-ona pura, de la fórmula

10.



15.

20.

y punto de fusión 76--78°

Por el mismo procedimiento, pero variando correspondientemente las materias de partida, se obtienen:

25.

a) la 1-etil-9b-(p-cloro-fenil)-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isocindol-5-ona, de punto de fusión 114-116°;

b) la 9b-(2',4'-xilil)-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isocindol-5-ona, de punto de fusión 177,5-179°;

309174

- c) la 1-metil-9b-(p-metoxi-fenil)-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona, de punto de fusión 107-109°;
5. d) la 1-propil-9b-(p-cloro-fenil)-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona, de punto de fusión 137-140°;
- e) la 1-metil-9b-(p-etil-fenil)-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona, de punto de fusión 105-109°;
10. f) la 1-etil-9b-(p-tolil)-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona, de punto de fusión 109-111°; y
15. g) la 1-etil-9b-(p-etil-fenil)-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona, amorfa, de punto de ebullición 169-178°/0,05 Torr.
20. EJEMPLO 4.
Se calientan a 130°, durante 30 a 40 minutos, 22,6 partes de ácido orto-benzoil-benzoico con 50 volúmenes de clorobenceno y 10,2 partes de N-isopropil-etilendiamina, lo que hace que al final el clorobenceno se destile límpidamente. Se obtienen así 1,8 cc de agua. Al enfriarse la solución, cristaliza el producto intermedio, o sea la 2-(2'-isopropil-amino-etil)-3-hidroxi-3-fenil-1-isoindolina (2-(2'-isopropil-amino-etil)-3-hidroxi-3-fenil-ftalimidina), de punto de fusión 242-243°.
- 25.

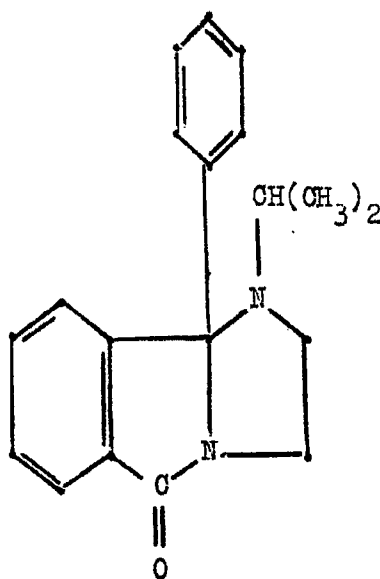
309174

Para condensar todavía más este producto intermedio, se le calienta durante 10 minutos a 245-250°, con lo cual escapa el agua de la reacción. Después del enfriamiento y de malaxación con acetato de etilo, cristaliza la 1-isopropil-9b-fenil-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona, de la fórmula

10.

15.

20.



25.

cuyo punto de fusión, después de cristalización en acetato de etilo y éter de petróleo (de punto de ebullición 30-60°), es de 178-180°.

309174

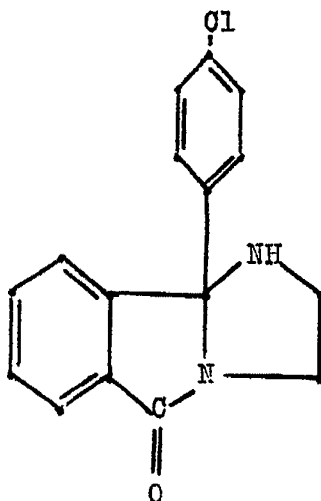


EJEMPLO 5.

A una mezcla de 50 volúmenes de etilendiamina y 10 partes de agua se incorporan, a 80° y en el curso de una hora, 27,4 partes de 3-(p-cloro-fenil)-3-metoxi-ftalida. Al cabo de 2 horas se diluye con agua hasta 500 volúmenes y se decanta el líquido separándolo del producto intermedio que ha cristalizado. Se obtiene así la 2-(2'-amino-etil)-3-hidroxi-3-(p-clorofenil)-1-isoindolinona (2-(2'-amino-etil)-3-hidroxi-3-(p-cloro-fenil)-ftalimidina), de punto de fusión 172-174°. Al fundir se origina, con desdoblamiento de agua, la 9b-(p-cloro-fenil)-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona, de la fórmula

15.

20.



25.

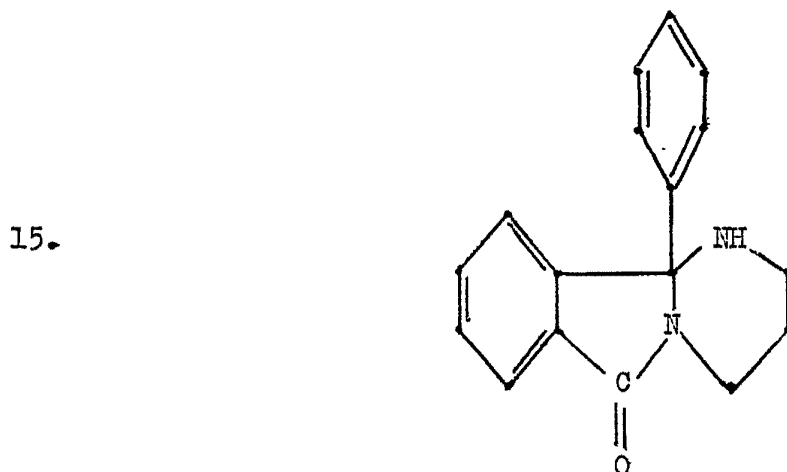
y punto de fusión 166-168° (véase el ejemplo 1, a).



3 0 9 1 7 4

E J E M P L O 6.

5. 22,6 partes de ácido orto-benzoil-benzoico y 8,9 partes de 1,3-propandiamina se calientan en el curso de una hora a 140°, y se mantienen a esta temperatura durante una hora más. Se enfría la fusión y luego se la disuelve en 300 volúmenes de acetato de etilo, se filtra con carbón decolorante la solución caliente y se deja reposar, con lo cual
10. cristaliza la 10b-fenil-1,3,4,10b-tetrahidro-pirimido[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, de la fórmula



20. y punto de fusión 176-177°.

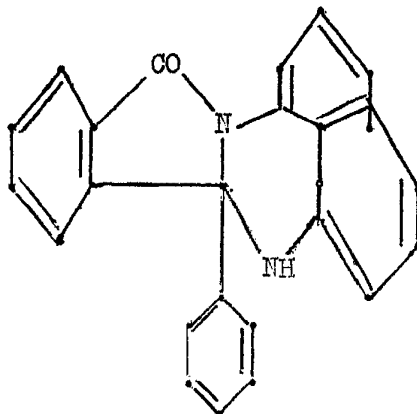
Por el mismo procedimiento, pero variando correspondientemente las materias de partida, se obtienen:

25. a) 1a 10b-(p-cloro-fenil)-1,3,4,10b-tetrahidro-pirimido[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, de punto de fusión 159-160°;
b) 1a 10b-(m-nitro-fenil)-1,3,4,10b-tetrahidro-pirimido[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, de punto de fusión 176,5-178°;
c) 1a 10b-(p-metoxi-fenil)-1,3,4,10b-tetrahidro-pirimido[2,1-a]isoindol-(2H)-ona, de punto de fusión 161,5-163°;
30. d) 1a 10b-(p-metiltio-fenil)-1,3,4,10b-tetrahidro-

309174



- pirimido[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, de punto de fusión 163-164°;
5. e) la 10b-(p-etoxi-fenil)-1,3,4,10b-tetrahidro-pirimido[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, de punto de fusión 166-167°;
- f) la 10b-(3'-amino-4'-cloro-fenil)-1,3,4,10b-tetrahidro-pirimido[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, de punto de fusión 168-169°;
10. g) la 10b-(2'-hidroxi-5'-metil-fenil)-1,3,4,10b-tetrahidro-pirimido[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, de punto de fusión 257-259°;
- h) la 10b-(p-bromo-fenil)-1,3,4,10b-tetrahidro-pirimido[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, de punto de fusión 151-152°;
15. i) la 10b-(p-fluoro-fenil)-1,3,4,10b-tetrahidro-pirimido[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, de punto de fusión 143-146°; y
- j) la 7a-fenil-7,7a-dihidro-12H-isoindolo[2,1-a]perimidin-12-ona, de la fórmula
- 20.





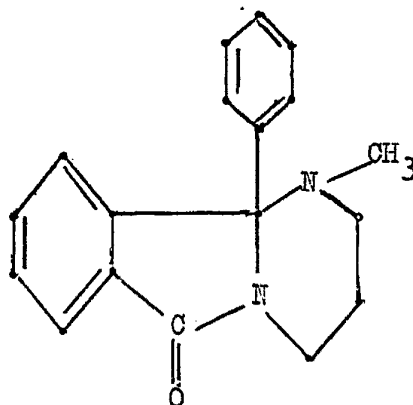
y punto de fusión 252-254°.

3 091 74

EJEMPLO 7.

5. 22,6 partes de ácido orto-benzoil-benzoico se suspenden en 50 volúmenes de clorobenceno y se tratan con 8,8 partes de N-metil-1,3-propandiamina. Con destilación lenta del agua de la reacción y de clorobenceno, se calienta hasta que, al cabo de 1 y 1/2 horas, se llega al punto de ebullición del clorobenceno puro, Se recogen así 3,5 partes de agua. Después del enfriamiento de la solución clorobencénica, se añade éter de petróleo (de punto de ebullición de 30 a 60°) hasta el inicio de la turbidez, con lo que cristaliza la 1-metil-10b-fenil-1,3,4,10b-tetrahidro-pirimido[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, de la fórmula
- 10.
- 15.

20.



25.

Después de recristalización en acetato de etilo, el punto de fusión es de 169-171°.

Por el procedimiento, pero variando correspondientemente los materiales de partida, se obtienen:

30.

- a) la 1-metil-10b-(p-cloro-fenil)-1,3,4,10b-tetra-

309174



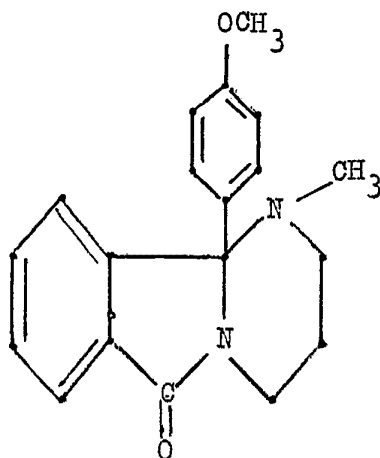
hidro-pirimido- $\overline{2,1-a}$ isoindol-6(2H)-ona, de punto de fusión 142-144°; y

5. b) la 1-metil-10b-(m-nitro-fenil)-1,3,4,10b-tetrahidro-pirimido $\overline{2,1-a}$ isoindol-6(2H)-ona, de punto de fusión 166-168°.

E J E M P L O 8.

10. Se calientan a 159°, durante 2 horas, 25,6 partes de ácido orto-(p'-anisil)-benzoico con 8,8 partes de N-metil-1,3-propandiamina y 50 volúmenes de orto-clorotolueno con lo cual se destilan lentamente el agua de la reacción y el clorotolueno. Después de la evaporación del clorotolueno, se destila en alto vacío el producto bruto, amorfo.
15. El destilado que pasa a 0,03 mm y 213° es recristalizado en acetato de etilo. Se obtiene así la 1-metil-10b-(p-metoxi-fenil)-1,3,4-10b-tetrahidro-pirimido $\overline{2,1-a}$ isoindol-6(2H)-ona pura, de la fórmula

20.



25.

30. y punto de fusión 128-131°.

309174



Por el mismo procedimiento, pero variando los materiales de partida, se obtienen:

5. a) la 1-etil-10b-(p-cloro-fenil)-1,3,4,10b-tetrahidro-pirimido/2,1-a/isoindol-6(2H)-ona, amorfa, de punto de ebullición 200-202°/0,04 Torr;
- b) la 1-propil-10b-(p-cloro-fenil)-1,3,4,10b-tetrahidro-pirimido/2,1-a/isoindol-6(2H)-ona, amorfa, de punto de ebullición 198-200°/0,02 Torr; y
10. c) la 1-etil-10b-(p-metoxi-fenil)-1,3,4,10b-tetrahidro-pirimido/2,1-a/isoindol-6(2H)-ona, de punto de fusión 126-129°.

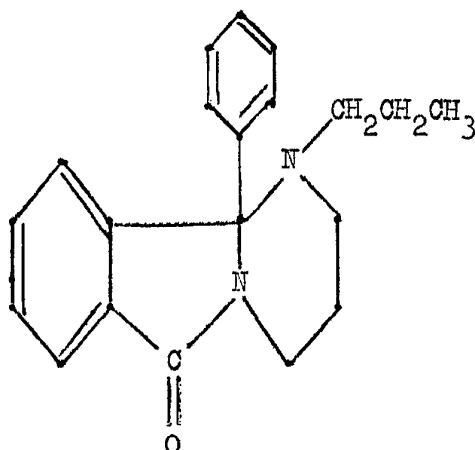
15. E J E M P L O 9.

22,6 partes de ácido orto-benzoil-benzoico y 11,6 partes de N-propil-1,3-propandiamina se calienta durante 1 y 1/2 horas con 50 volúmenes de orto-diclorobenceno, hasta el punto de ebullición de éste. Se destila así azeotrópicamente alrededor de la cantidad teórica del agua de la reacción. Se evapora en vacío la solución límpida, hasta sequedad, se disuelve el residuo oleoso en acetato de etilo y, por adición de pentano a gotas, se suscita la cristalización, Se obtiene así la 1-propil-10b-fenil-1,3,4,10b-tetrahidro-pirimido/2,1-a/isoindol-6(2H)-ona, de la fórmula

20.

25.

3 0 9 1 7 4



y punto de fusión 135-137°.

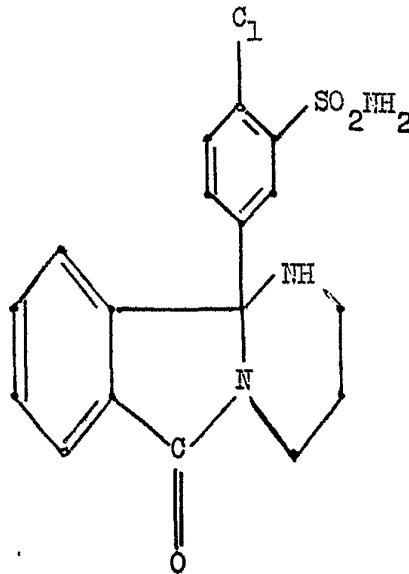
De la misma manera se obtiene, a partir de ácido orto-benzoil-benzoico y N-etil-1,3-propandiamina, la 1-etil-10b-fenil-1,3,4-10b-tetrahidro-pirimido[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona de punto de fusión 131-133°.

5.

E J E M P L O 10.

10. Se disuelven en 150 volúmenes de alcohol n-amílico 34,0 partes de ácido orto-(3-sulfamoil-4-cloro-benzoil)-benzoico. Se instilan 7,5 partes de 1,3-propandiamina y luego se destila despacio hasta llegar al punto de ebullición del alcohol amílico puro (136,5°). Se destilan así simultáneamente 3,4 partes de agua. Se deja enfriar la solución
15. límpida y con élla cristaliza la 10b-(3'-sulfamoil-4'-cloro-fenil)-1,3,4,10b-tetrahidro-pirimido[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, de la fórmula

3 0 9 1 7 4



Después de recristalización en metanol, el punto de fusión es de 222-224°.

E J E M P L O 11.

5.

22,6 partes de ácido orto-benzoil-benzoico y 10,1 partes de 1,4-butandiamina se calientan a 179°, durante 2 horas, con 100 volúmenes de orto-diclorobenceno, lo que hará que el agua de la reacción se destile azeotrópicamente

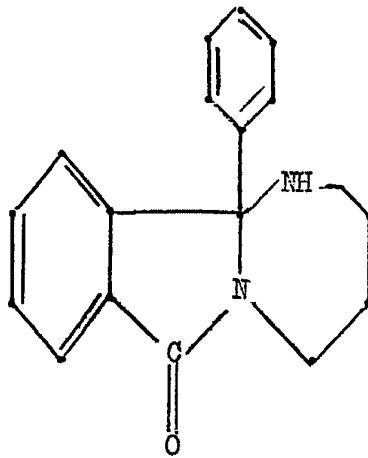
10.

con un poco de diclorobenceno. A continuación se destila el disolvente en vacío, de lo que queda un aceite que, después de algún tiempo, cristaliza espontáneamente. Mediante recristalización en benceno se obtiene la 11b-fenil-1,2,3,4-5,11b-hexahidro-7H-[1,3]diazepino[2,1-a]isoindol-7-ona pura,

15.

de la fórmula

3 0 9 1 7 4



y punto de fusión 180-181°.

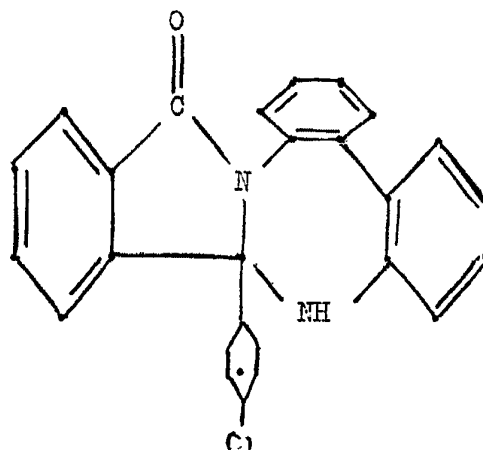
Empleando ácido orto-(p'-cloro-benzoil)-benzoico, se obtiene de la misma manera la 11b-(p-clorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-7H-1,3-diazepino[2,1-a]isoindol-7-ona, de punto de fusión 134-135°.

5.

E J E M P L O 12.

26,1 partes de ácido orto-(p-cloro-benzoil)-benzoico y 19,3 partes de 2,2'-bifenildiamina (,o,o'-diamino-difenilo) se calientan a 160° y se mantienen a esta temperatura durante 2 horas. Después del enfriamiento, se recristaliza el producto bruto en clorobenceno. Se obtiene así la 9a-(p-cloro-fenil)-9,9a-dihidro-14H-dibenzotiazepino[4,5,6,7] [1,3] diazepino[2,1-a]isoindol-14-ona pura, de la fórmula

15.





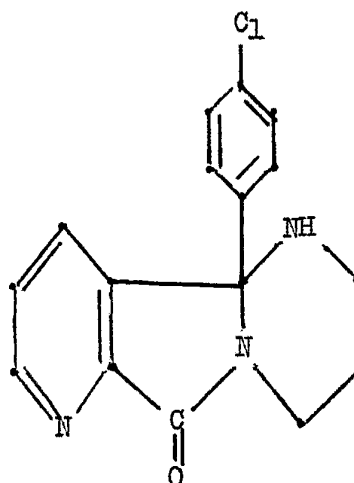
309174

y punto de fusión 321-323°.

EJEMPLO 13.

5. 26,2 partes de ácido 3-(p-cloro-benzoil)-picolinico y 9,0 partes de 1,3-propandiamina se calientan a 160° y se mantienen a esta temperatura durante 1 y 1/2 horas. Después del enfriamiento, se recristaliza por dos veces el producto bruto en acetato de etilo. Se obtiene así la 10b-
10. (p-cloro-fenil)-1,3,4,10b-tetrahidro-pirido[3',2',-3,4]pirrolo[1,2-a]pirimidin-6(2H)-ona pura, de la fórmula

15.

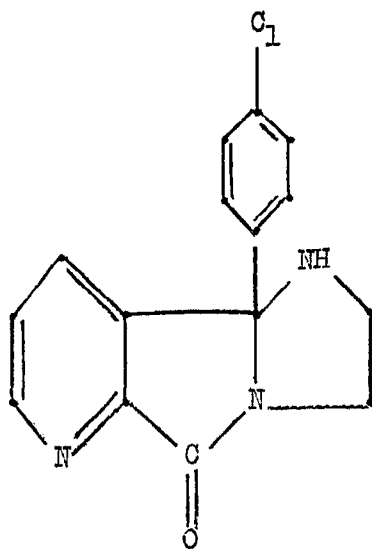


20.

y punto de fusión 246-247°.

25. De la misma manera se obtiene, empleando etilendiamina en lugar de 1,3-propandiamina, la 9b-(p-cloro-fenil) 1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[1,2'-1,2]pirrolo[4,3-b]piridin-5-ona, de la fórmula

309174



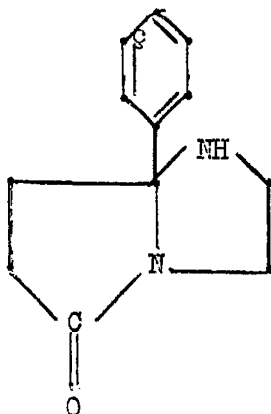
y punto de fusión 226-227°.

EJEMPLO 14.

5.

Se calientan a 150-160°, durante 2 y 1/2 horas, 17,8 partes de ácido 3-benzoil-propiónico con 8,6 partes de etilendiamina. Luego se disuelve la masa reaccional bruta en 25 partes de acetato de etilo, se deja cristalizar el producto de la reacción, se le separa por filtración y se le recrystaliza en una mezcla de acetato de etilo y ligroína. La 7a-fenil-hexahidro-5H-pirrolol[1,2-a]imidazol-5-ona pura, de la fórmula

15.



funde a 129,5°.

309174

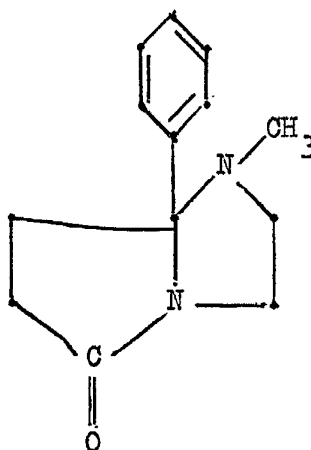


EJEMPLO 15.

5. Se suspenden en 125 partes de clorobenceno 17, 8 partes de ácido 3-benzoil-propiónico y luego se añaden 8 partes de N-metil-etilendiamina y se calienta el conjunto durante media hora, con destilación de agua y clorobenceno. Seguidamente se elimina el clorobenceno en vacío y se recristaliza el residuo, primeramente en acetato de etilo, y luego en una mezcla de ligroína y acetato de etilo. La 1-metil-7a-fenil-hexahidro-5H-pirrolol[1,2-a]imidazol-5-ona, de la fórmula

10.

15.



20.

funde a 94°.

De manera análoga se preparan, por ejemplo:

25.

a) la 1-metil-7a-(p-cloro-fenil)-hexahidro-5H-pirrolol[1,2-a]imidazol-5-ona, de punto de fusión 84°; y

b) la 1-metil-7a-(m-nitro-fenil)-hexahidro-1H-pirrolol[1,2-a]imidazol-5-ona, de punto de fusión 129,5°.

EJEMPLO 16.

30.

Se calientan a 150-160°, durante 2 horas, 23,4

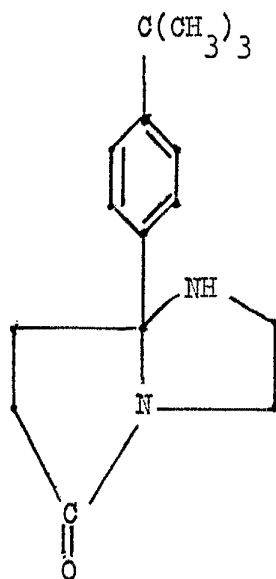
3 0 9 1 7 4



partes de ácido 3-(p-tercibutil-benzoil)-propiónico y 10 partes de etilendiamina. Después del enfriamiento, el producto de la reacción cristaliza en acetato de etilo. La 7a-(p-tercibutil-fenil)-hexahidro-5H-pirrólo[1,2-a]imidazol-5-ona pura, de la fórmula

10.

15.



funde a 202°.

De manera análoga se preparan los compuestos siguientes:

20.

a) la 7a-(p-cloro-fenil)-hexahidro-5H-pirrólo[1,2-a]imidazol-5-ona, de punto de fusión 156°;

b) la 7a-(p-tolil)-hexahidro-5H-pirrólo[1,2-a]imidazol-5-ona, de punto de fusión 134,5°;

25.

c) la 7a-(p-metoxi-fenil)-hexahidro-5H-pirrólo[1,2-a]imidazol-5-ona, de punto de fusión 147,6°;

30.

d) la 7a-(alfa,alfa,alfa-trifluoro-m-tolil)-hexahidro-5H-pirrólo[1,2-a]imidazol-5-ona, de punto de fusión 119,5°.

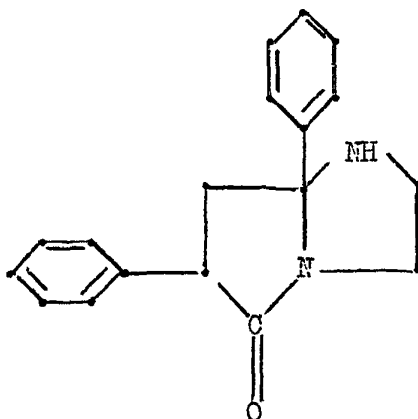


- e) la 7a-(o-hidroxi-fenil)-hexahidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol-5-ona, de punto de fusión 200°; y
- f) la 7a-(m-nitro-fenil)-hexahidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol-5-ona, de punto de fusión 164,5°.
- 5.

EJEMPLO 17.

- Se calientan a 150-170°, durante 2 horas, 25,4 partes de ácido 3-benzoil-2-fenil-propiónico con 8 partes de etilendiamina, luego se extrae varias veces con ligroína caliente la mezcla reaccional enfriada, se concentra la solución obtenida y se cristaliza en acetato de etilo el producto precipitado. La 6,7a-difenil-hexahidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol-5-ona pura, de la fórmula
- 10.
- 15.

20.



25.

funde a 168°.

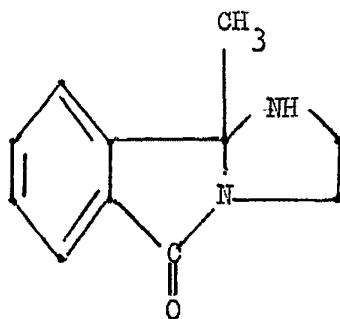
De manera análoga se prepara la 6-fenil-7a-(4'-metoxi-fenil)-hexahidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol-5-ona, de punto de fusión 150°.



E J E M P L O 18.

5. Se calientan 16,4 partes de ácido orto-acetilbenzoico y 7 partes de etilendiamina en 120 partes de clorobenceno, durante 3 horas, con destilación del clorobenceno y del agua liberada. En lugar del clorobenceno puede emplearse también orto-cloro-tolueno o un disolvente semejante. Luego se concentra en vacío la solución reaccional, se diluye el residuo con acetato de etilo y se deja cristalizar durante la noche en la nevera. Se separa por filtración el producto reaccional, y se le purifica por recristalización en acetato de etilo, el punto de fusión de la 9b-metil-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona, de la fórmula

15.



20.

es de 112°.

De manera análoga se obtienen:

25. a) la 9b-etil-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona, de punto de fusión 88°;

b) la 9b-bencil-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona, de punto de fusión 117°;

30. c) la 1,9b-dimetil-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona, de punto de fusión 74°; y



d) la 1-etil-9b-metil-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isocindol-5-ona, de punto de fusión 79,5°.

EJEMPLO 19.

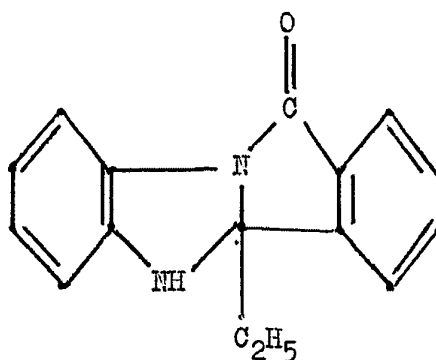
5.

Se calientan durante una hora 17,8 partes de ácido orto-propionil-benzoico y 11 partes de orto-fenilendiamina en 200 partes de clorobenceno, con destilación de agua y clorobenceno. Luego se elimina en vacío el cloroben-

10.

ceno y excedente y se destila el residuo en alto vacío. El destilado se solidificay es recristalizado en un poco de acetato de etilo, la 4-b-etil-4b,5-dihidro-11H-benzo[4,5]imidazo[2,1-a]isocindol-11-ona pura, de la fórmula

15.



20.

funde a 134°.

De manera análoga se prepara la 4b-metil-4b,5-dihidro-11H-benzo[4,5]imidazo[2,1-a]isocindol-11-ona, de punto de fusión 182,5°, a partir de ácido orto-acetilbenzoico y orto-fenilendiamina.

25.

EJEMPLO 20.

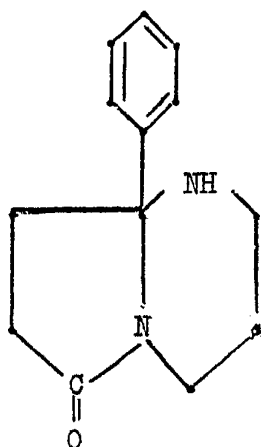
30.

Se calientan a 150-160°, durante 2 y 1/2 horas,



17,8 partes de ácido 3-benzoil-propiónico y 8 partes de 1,3-propandiamina, y el producto obtenido se purifica por recristalización en acetato de etilo. Pero también puede efectuarse la reacción en clorobenceno, con destilación de la mezcla de agua y clorobenceno que se origina. El punto de fusión de la 8a-fenil-hexahidro-pirrólo[1,2-a]pirimidin-6(2H)-ona pura, de la fórmula

10.



15.

es de 134°.

De manera análoga se obtienen los productos siguientes:

20.

a) la 8a-(p-cloro-fenil)-hexahidro-pirrólo[1,2-a]pirimidin-6(2H)-ona, de punto de fusión 125°;

b) la 8a-(p-tolil)-hexahidro-pirrólo[1,2-a]pirimidin-6(2H)-ona, de punto de fusión 147,5°;

25.

c) la 8a-(p-tercibutil-fenil)-hexahidro-pirrólo[1,2-a]pirimidin-6(2H)-ona, de punto de fusión 178,5°;

d) la 8a-(m-cloro-fenil)-hexahidro-pirrólo[1,2-a]pirimidin-6(2H)-ona, de punto de fusión 110°;

30.

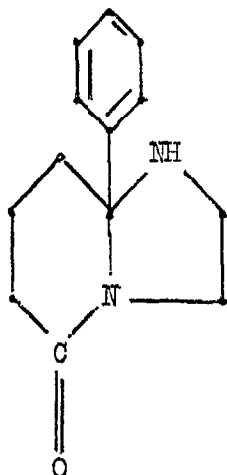


- e) 1a 8a-(m-tolil)-hexahidro-pirrolo[1,2-a]pirimidin-6(2H)-ona, de punto de fusión 92,5°;
- f) 1a 7,8a-difenil-hexahidro-pirrolo[1,2-a]pirimidin-6(2H)-ona, de punto de fusión 164,8°;
- 5. g) 1a 8a-(o-hidroxi-fenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-a]pirimidin-6(2H)-ona, de punto de fusión 144,5°;
- h) 1a 8a-(alfa, alfa, alfa-trifluoro-m-tolil)-hexahidro-pirrolo[1,2-a]pirimidin-6(2H)-ona, de punto de fusión 97,5°;
- 10. i) 1a 7-fenil-8a-(p-metoxi-fenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-a]pirimidin-6-(2H)-ona, de punto de fusión 156°;
- j) 1a 1-metil-8a-(p-cloro-fenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-a]pirimidin-6-(2H)-ona, de punto de ebullición 151-152°/0,05 Torr; y
- 15. k) 1a 1-etil-8a-(p-cloro-fenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-a]pirimidin-6(2H)-ona, de punto de ebullición 151-153°/0,1 Torr.
- 20.

E J E M P L O 21.

25. Se calientan a 150, durante 2 y 1/2 horas, 19,2 partes de ácido 4-benzoil-butírico y 7 partes de etilendiamina. Se extrae varias veces con acetato de etilo caliente y se deja cristalizar. Mediante recristalización en ligroína o acetato de etilo, se obtiene la 8a-fenil-hexahidroimidazo[1,2-a]piridin-5(1H)-ona, de la fórmula

30.



y punto de fusión 137°.

De manera análoga se preparan:

- 5. a) la 7,7-dimetil-8a-fenil-hexahidro-imidazol[1,2-a]piridín-5(1H)-ona, de punto de fusión 99,5°;
- b) la 6,7-difenil-8a-(p-metoxi-fenil)-hexahidro-imidazol[1,2-a]piridín-5(1H)-ona, de punto de fusión 187,5°; y
- 10. c) la 1-metil-8a-fenil--hexahidro-imidazol[1,2-a]piridín-5(1H)-ona, de punto de ebullición 135-137°/0,03 Torr.

E J E M P L O 22.

15. Se calientan durante 2 horas 20,8 partes de ácido 3-(p-anisol)-propiónico y 10 partes de 1,4-butandiamina en 180 partes de clorobenceno, de tal modo que se destile aproximadamente la mitad del clorobenceno. Luego se elimina en vacío el resto del clorobenceno, se extrae el residuo algunas veces con ligroína caliente (de punto de ebullición 60 a 90°) y se concentra ésta solución. Después de recrystalizar en ligroína los cristales que así se obtienen, la

20.

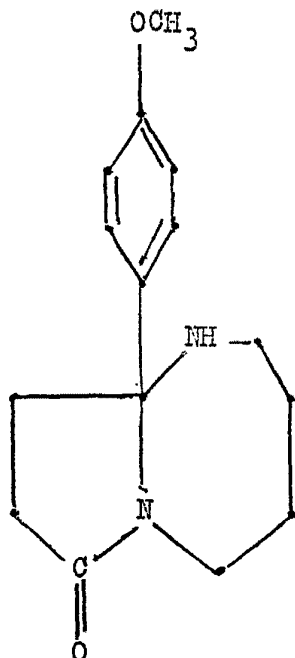


9a-(p-metoxi-fenil)-octahidro-7H-pirrollo[1,2-a][1,3]diazepin-7-ona pura, de la fórmula

5.

10.

15.



funde a 100,2°.

De manera análoga se obtienen:

20.

a) la 9a-fenil-octahidro-7H-pirrollo[1,2-a][1,3]diazepin-7-ona, de punto de fusión 109°; y

b) la 9a-p-tolil-octahidro-7H-pirrollo[1,2-a][1,3]diazepin-7-ona, de punto de fusión 104,5°.

25.

EJEMPLO 23.

30.

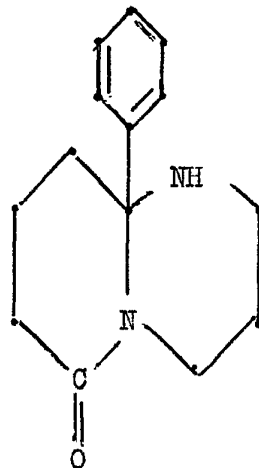
Se calientan a 150-160°, durante 2 y 1/2 horas, 19,2 partes de ácido 4-benzoil-butírico y 9 partes de 1,3-propandiamina. Se extrae con acetato de etilo caliente la mezcla reaccional, enfriada hasta unos 60°, y se clarifica en carbón la solución obtenida. Con la concentración se



precipita el producto reaccional, que es purificado por recristalización en acetato de etilo. El punto de fusión de la 9a-fenil-octahidro-6H-pirido[1,2-a]pirimidin-6-ona obtenida, de la fórmula

5.

10.



15.

es de 142,5°.

De manera análoga se prepara la 8,8-dimetil-9a-fenil-octahidro-6H-pirido[1,2-a]pirimidin-6-ona, de punto de fusión 120°.

20.

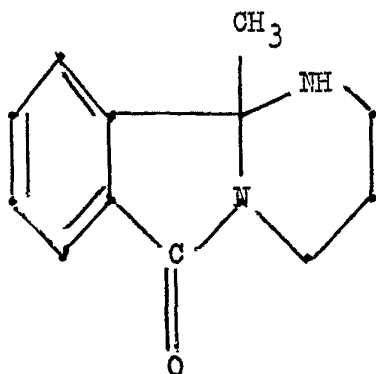
E J E M P L O 24.

25.

Se calientan a 150-160°, durante 2 horas, 16,4 partes de ácido orto-acetil-benzoico y 8 partes de 1,3-propandiamina. Luego se destila la mezcla reaccional en alto vacío. La 10b-metil-1,3,4,10b-tetrahidro-pirimido[2,1-a]isocindol-6(2H)-ona obtenida, de la fórmula

30.

309174



y de punto de ebullición 120-123°/0,1 Torr, funde, después de recristalización en acetato de etilo/bencina, a 64,5°.

De manera análoga se preparan:

5. a) la 10b-etil-1,3,5,10b-tetrahidro-pirimido/2,1-a/isoindol-6(2H)-ona, de punto de fusión 127,5°;
- b) la 10b-bencil-1,3,4,10b-tetrahidro-pirimido/2,1-a/isoindol-6(2H)-ona, de punto de fusión 131°; y
10. c) la 1,10b-dimetil-1,3,4,10b-tetrahidro-pirimido/2,1-a/isoindol-6(2H)-ona, de punto de ebullición 121-123°/0,05 Torr.

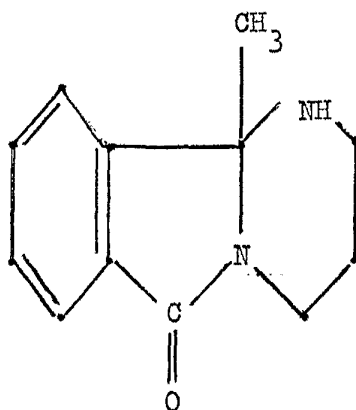
E J E M P L O 25.

15.

Se calientan a 160-180°, durante 3 horas, 16,4 partes de ácido orto-acetil-benzoico y 13,2 partes de 1,4-butandiamina. Después del enfriamiento, se extrae la masa reaccional con acetato de etilo, y por concentración del disolvente, se la hace cristalizar. El punto de fusión de la 11-b-metil-1,2,3,4,5,11b-hexahidro-7H-1,3,7-diazepino/2,1-a/isoindol-7-ona recristalizada, de la fórmula

20.

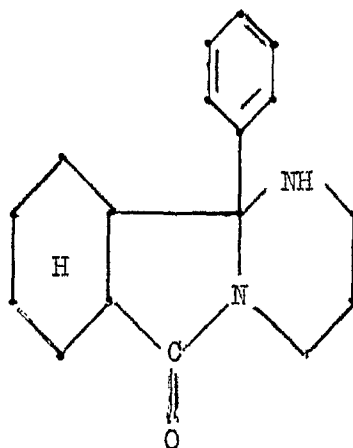
309174



es de 136,5°.

EJEMPLO 26.

5. Se calientan a 160°, durante 2 horas, 23,2 partes de ácido 2-benzoil-ciclohexancarboxílico con 100 volúmenes de orto-cloro-tolueno y 7,2 partes de etilendiamina, lo que hace que el agua de la reacción se destile con una parte del orto-cloro-tolueno. A continuación se evapora en vacío la masa reaccional, hasta sequedad, y se recristaliza el residuo en una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo. Se obtiene así la 9b-fenil-decahidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona, de la fórmula
- 10.

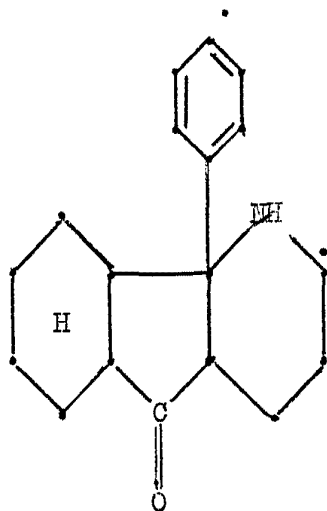


309174



y punto de fusión 136-137°.

De manera análoga se obtiene, empleando 1,3-propandiamina en lugar de la etilendiamina, la 10b-fenil-decahidro-pirimido[2,1-a]isoindol-6(6aH)-ona, de la fórmula



5. y punto de fusión 169-172°.

= . =



309174

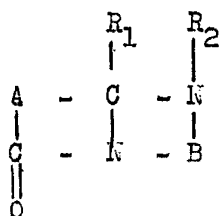
N O T A

Descrito el objeto de la presente invención, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente suiza núm. 1632/64 del 11 de febrero de 1.964.

5.

1. Procedimiento para la preparación de nuevos compuestos heterocíclicos condensados, que se caracteriza por prepararse un compuesto de la fórmula general I

10.



15.

donde

R₁ significa un radical alquílico inferior, un radical arílico o aralquílico (substituido, si se quiere, por grupos de alquilo inferior, alcoxi, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilamino, dialquilamino, alcenoilamino, alquilsulfamóilo o dialquilsulfamóilo, por grupos de hidroxilo, nitro, amino, sulfo, sulfamóilo o trifluorometilo y/o por átomos de halógeno) o un radical heteroarílico;

20.

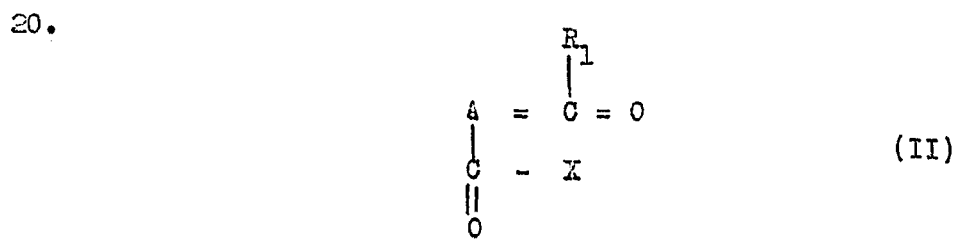
R₂ significa hidrógeno, un radical alquílico inferior

25.

(substituido, si se quiere, por grupos de hidroxilo o



- amino, por grupos de alcoxi inferior, alquiltio, alquil-amino, o dialquileamino, por grupos de polimetilenimino y de polimetilenimino alquil-substituido, con 5 a 7 miembros cíclicos, por un grupo 4-alquil-1-piperacínico inferior, por el grupo morfolino o por el grupo tiomorfolino) o un radical aralquílico (substituido, si se quiere, conforme a la definición de R₁); y
5. A y B significan radicales alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, aralifáticos o heterocíclicos bivalentes, eventualmente substituidos con 2 a 4, pero no más de dos pertenecientes al mismo anillo, átomos de carbono entre ambas valencias, hallándose uno por lo menos de los radicales A y R₁ ligado al átomo de carbono
10. central aromática o heteroaromáticamente,
15. por reacción de un ácido gamma-, delta- o epsilon-cetocarboxílico, o de un derivado del mismo, correspondientes a la fórmula general II



25. donde
- X significa el grupo hidróxilo, cloro, bromo o un grupo alcoxi inferior o alcanoiloxi y
- R₁ y A tienen el significado ya expuesto en la fórmula
30. general I,

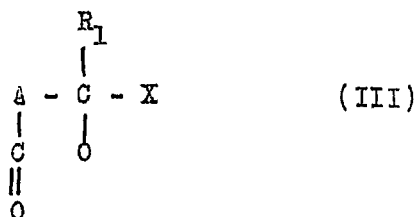
309174



compuestos que puede hallarse también, total o parcialmente, en la forma tautómera correspondiente a la fórmula general

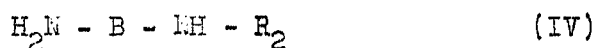
III

5.



10.

con un compuesto de la fórmula general IV

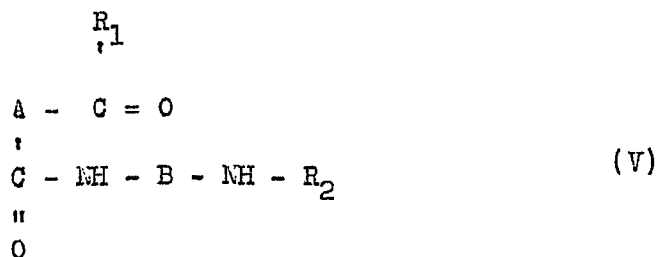


15.

donde B y R₂ tienen el significado expuesto en la fórmula general I,

o bien mediante desdoblamiento de agua del compuesto de la fórmula general V

20.



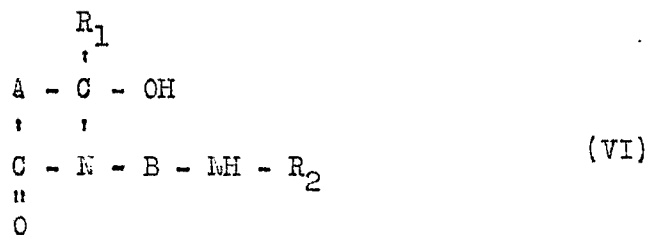
25.

donde R₁, R₂, A y B tienen el significado ya expuesto,

compuesto que se origina como producto intermedio en la reacción antes citada y que puede hallarse también, total o parcialmente, en la forma tautómera correspondiente a la

30.

fórmula general VI



y por transformarse el compuesto de la fórmula general I si se quiere, en una sal con un ácido inorgánico u orgánico.

2. Procedimiento para la preparación de nuevos compuestos heterocíclicos condensados.
- 5.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 52 páginas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 10 de Febrero de 1.965.

J.R. GEIGY. A.G.

p.s. JAIME ISERN

p. p.