

326.487



326487

PATENTE DE INVENCION

que por veinte años se solicita a favor de la firma Chemie  
Grünenthal GmbH., de nacionalidad alemana, domiciliada en  
Stolberg im Rheinland (Alemania), y que ha de recaer sobre  
5 " PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE NUEVAS IMIDAS CI-  
CLICAS "

=====

Memoria descriptiva

El registro de la Patente de Invención que se solicita  
tiene por objeto garantizar la explotación exclusiva en todo  
10 el territorio nacional y sus posesiones de un procedimiento  
para la fabricación de nuevas imidas ciclicas, conforme se  
describe a continuación.





326487

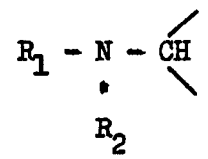
quilo, arilo o aralquino,

m y n , significan cifras iguales o diferentes y precisamente 0, 1 ó 2 en donde la suma m y n importa 1, 2 ó 3,

5 Y, significa una unión simple o el grupo - N - R<sub>7</sub>, en que R<sub>7</sub> significa un resto de alquilo, arilo, aralquilo, en casos dados, sustituidos bajos o un resto heterociclico,

10 R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> significan sustituyentes iguales o diferentes y precisamente, en caso dado, restos sustituidos bajos de alquilo, aralquilo, arilo, cicloalquilo, heteroalquilo o restos heterociclicos o, tomados en conjunto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un resto heterociclico, en caso dado, como un heteroátomo más conteniendo todavía un átomo de oxígeno, de sulfuro o de nitrógeno, en caso dado sustituidos de 5 o 6 eslabones.

15 Preferentemente X representa el grupo



20 en que  $R_1 - N -$  representa, principalmente, una imida de ácido dicarboxílico unida con el resto de imida ciclica a través del átomo de nitrógeno, en determinados casos sustituidos alifáticos, cicloalifáticos, heterociclicos o aromáticos, o bien representa el resto de la imida de un ácido dicarboxílico cuyo primer grupo carboxilo está, ligado a un sistema cíclico aromático o heterocíclico de uno o más núcleos y cuyo segundo grupo carboxilo lo está a un resto alifático adyacente al primer grupo carboxilo. Tales restos de imida se derivan, por



ejemplo, del ácido succínico, ácido ftálico, ciclopentano-  
o ciclohexano-1,2-ácido dicarboxílico, fluoreno-9,9-ácido  
diacético glacial, naftalina-1,2, -2,3- o -1,8-ácido di-  
carboxílico, piridina-2,3- o -3,4-ácido dicarboxílico, imi-  
5 dazol- o tiazol-4,5-ácido dicarboxílico, bencimidazol-4,5-  
o -5,6-ácido dicarboxílico, quinolina-2,3,-3,4-, -4,5-,  
-5,6-, -6,7- o -7,8-ácido dicarboxílico, quinoxalina-2,3-áci-  
do dicarboxílico, tiofeno- o furano-2,3- o -3,4-ácido dicar-  
boxílico, benzodioxano-2,3-ácido dicarboxílico, 3,6-ditia-  
10 3,4,5,6-ácido tetrahidroftálico, 3,6-ditia-3,6-ácido dihidroftá-  
lico, 3,5-ditia-ciclopentano-1,2-ácido dicarboxílico, ácido  
homoftálico, 2- o 4-ácido carboximetilnicotínico y de productos  
de sustitución, así como de derivados de hidrogenación o  
deshidrogenación de los anteriormente mencionados ciclos  
15 aromáticos o heterocíclicos conteniendo ácidos. Otros restos  
de imida apropiados se brindan en la exposición de los ejemplos  
de ejecución que siguen.

$R_5$  y/o  $R_6$  pueden ser substituidos, por ejemplo, por  
restos de alquilo y/o arilo, en casos dados grupos oxy o  
mectano eterizados y/o esterizados, grupos amino terciarios,  
20 grupos carboxy o carbalkoxy o átomos de halogeno. Cuando  $R_5$   
y/o  $R_6$  significan restos heterocíclicos, entonces, estos  
pueden representar restos de alquilo-piperidilo. Cuando  $R_5$   
y  $R_6$  forman juntamente con el átomo de nitrógeno un resto  
heterocíclico, entonces pueden representar por ejemplo, un  
25 grupo pirrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino o un  
grupo piperacino substituido en 4 posiciones, por ejemplo,  
un grupo 4-metilo, 4-bencilo, 4-( $\beta$ -oxy-etilo), 4-ácetilpi-  
peracina o grupos heterocíclicos semejantes.

Los compuestos de la fórmula I contienen, al menos



5

un átomo de carbono sustituido asimétricamente y pueden, por tanto, presentarse en formas isoméricas. Pertenece también al objeto de la invención la fabricación de compuestos racémicos de la fórmula I o sus mezclas isómeras así como, también, la fabricación de isómeros puros como, por ejemplo las formas ópticamente activas de los compuestos de la fórmula I.

10

Los nuevos derivados de imidas cíclicas, obtenibles según la invención, tienen un número de efectos extremadamente valiosos aplicables en farmacología. Especialmente tienen un marcado efecto contra los tumores como se expondrá a continuación, a guisa de ejemplo, con ordenación experimental.

15

Si se administra a una rata hembra Sprague-Dawley (SD), de 50 a 65 días de edad y de un peso promedio de 160 gr., una dosis única de 20 mg. de 7,12-dimetilbenzoantraceno en 1 ml. de aceite de sésamo con la sonda esofágica, se desarrollan, por regla general, tumores en la región de conducto lacteo cuyo número puede contarse y cuyo tamaño puede determinarse mediante medición. Si a los animales en los que se provocaron tumores de mama por el procedimiento descrito se les trata con los compuestos de la fórmula general I, se reduce el número de tumores y el tamaño de estos en comparación con los animales testigos no tratados. Si se designa como superficie tumoral la suma de los diámetros mayores y menores de los tumores palpables a través de la piel expresada en  $\text{mm}^2$ , entonces tendremos que, por ejemplo, en un valor inicial de  $216,6 \text{ mm}^2$  de superficie tumoral como promedio de 10 animales, la superficie tumoral en los animales no tratados se eleva en un período de 4 semanas a un valor de  $769 \text{ mm}^2$  y el número de tumores aumenta de 1,9 a 4,6, igualmente como promedio de 10 animales. ( Estos valores y otros más deducidos por obser-

20

25

30

326487-7



- 6 -

vación de grupo testigo no tratado, aparecen en las 6 primeras líneas de la siguiente tabla).

Si se administra a los animales durante un período de 4 semanas un alimento que contiene compuestos de la fórmula I en las cantidades señaladas en la siguiente tabla, se obtienen los resultados que, igualmente, en dicha tabla se indican ( Los datos de la table que sigue representan siempre promedios de grupos de 10 animales. Las substancias ensayadas se emplearon en forma ópticamente activa).

10

T A B L A

	Compues- to	Cantidad % en la ración	Principio tumoral		Desarrollo tumo- ral 4 semanas	
			Superfi- cie mm <sup>2</sup>	número	Superfi- cie mm <sup>2</sup>	número
	-	-	216,6	1,9	769	4,6
15	-	-	311	2,1	996,5	5,0
	-	-	437,2	2,4	1.282,6	4,3
	-	-	395	3,1	1.288,4	6,3
	-	-	216	1,8	992	3,7
	-	-	273,1	2,0	959,2	4,2
20	a)	1,37	237,6	1,9	134,1	1,3
	b)	1,54	304,1	2,2	77,7	1,6
	c)	1,3	448,2	2,2	63,2	1,3
	d)	1,49	406,8	3,0	51,0	1,3
	d)	1,32	414,4	3,0	214,0	1,4
25	f)	1,53	423,0	3,1	115,0	1,3
	g)	1,49	423,7	3,0	60,3	1,6
	h)	1,33	224,9	1,8	163,1	1,3
	i)	1,49	501,3	2,6	190,4	2,0
	j)	1,44	354,2	2,0	103,3	1,1
30	k)	1,37	352,7	2,0	61,1	1,1



- a) = 1-morfolinometil-3-ftalimido-piperidindion-2,6 (ejemplo 18)
- b) = 1-morfolinometil-3-(3',6'-ditia-3',4',5',6'-tetrahidro)-ftalimido-iperidindion-2,6 (ejemplo 34)
- c) = 1-morfolinometil-4-ftalimido-piperidindion-2,6 (ejemplo 20)
- d) = 1-(N-metil-N-piperidino)-aminometil-4-ftalimido-piperidindion-2,6 (ejemplo 22)
- 5 e) = 1-pirrolidinometil-3-ftalimido-piperidindion-2,6 (ejemplo 24)
- f) = 1-piperidinometil-3-(3',6'-ditia-3',4',5',6'-tetrahidro)ftalimino-piperidindion-2,6 (ejemplo 35)
- g) = 1-(N-metil-N-morfolino)-aminometil-3-ftalimido-piperidindion-2,6 (ejemplo 21)
- h) = 1-morfolinometil-3-ftalimido-pirrolidindion-2,5 (ejemplo 1)
- i) = 1-(N-metil-N-piperidino)-aminometil-3-ftalimido-piperidindion-2,6 (ejemplo 28)
- 10 j) = 1-(N-metil-N-morfolino)-aminometil-3-ftalimido-pirrolidindion-2,5 (ejemplo 14)
- k) = 1-piperidinometil-3-ftalimido-piperidindion-2,6 (ejemplo 23).

Además , los nuevos compuestos de la fórmula general I son capaces de ejercer una influencia beneficiosa sobre el desarrollo de injertos, es decir, de tejidos vivos que han sido transferidos de un organismo a otro. Para comprobación de este efecto se efectuaron y observaron en ratas Sprygue-Dawley transplantes de piel sobre animales de la misma especie para determinar si y en su caso cuando, los injertos, después del trasplante, se inhibían. Nueve días después del trasplante, en los animales no tratados había todavía 8% de la superficie de piel trasplantada libre de necrosis. En el mismo periodo de tiempo, los animales a los que cinco días antes del trasplante se les había administrado un alimento que contenía 1,49 % de 1-(N-Metil-N-morfolino)-aminometil-4-ftalimido-piperidindion-2,6,

15

20



de modo ópticamente activo mostraban todavia 56% de la superficie de piel trasplantada libre de necrosis.

5

Esta acción inmunosupresiva puede también ofrecer una aclaración al hecho de que mediante compuestos de la fórmula general I pueden ser influidas beneficiosamente las enfermedades de lepra, lesiones actinicas y las enfermedades de autoinmunidad.

10

Mediante la administración de los compuestos de la fórmula general I sufre también influencia, entre otras, la endocrinia ( endocrinopatias).

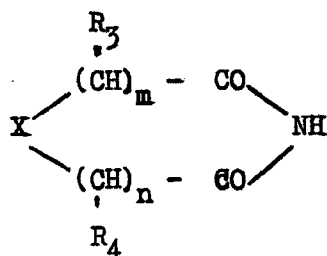
Con muchos de los compuestos de la fórmula general I se puede, además, comprobar un fuerte efecto sedante.

15

Compuestos de la fórmula general I, en los cuales m representa la cifra 0 y n la cifra 1 o especialmente 2, son capaces, además, de influir fundamentalmente la presión sanguínea y ello en forma durable. Si se da, por ejemplo, un gato narcotizado 100 mg/kg de 1-morfolinometil-3-ftalimido-piperidindion-2,6 por via intraduodenal, se observa una caída de presión sanguínea de 71% que dura más de dos horas.

20

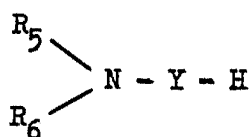
Los nuevos valiosos compuestos de la fórmula general I pueden ser preparados mezclando una imida cíclica de la fórmula general



II

25

en la cual X, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, m y n tienen la significación anteriormente mencionada, con un compuesto de la fórmula general



III

en la cual  $R_5$ ,  $R_6$ , e Y tienen la misma significación anteriormente mencionada,

5 o con una sal de un compuesto de la fórmula general III en presencia de formaldehído. El formaldehído se empleará, preferentemente, en forma de solución acuosa o alcohólica. En lugar del formaldehído, se puede, también, emplear compuestos aptos para producir formaldehído bajo las condiciones de la

10 reacción. Tales compuestos son, por ejemplo, paraformaldehído o clorometilmetiléter. La mezcla se ejecutará convenientemente en presencia de soluciones o medios de adelgazamiento. Preferentemente, se emplearán disolventes como metanol, etanol, etilglicolmonoetiléter o dioxan, o mezclas de agua y disolventes

15 orgánicos. La reacción se ejecutará convenientemente con temperatura más elevada, por ejemplo, entre  $50^{\circ}$  y  $80^{\circ}$  C aunque también puede verificarse con la temperatura ambiente o bajo refrigeración. Se pueden emplear cantidades estiquiométricas de los compuestos de las fórmulas generales II y III, así

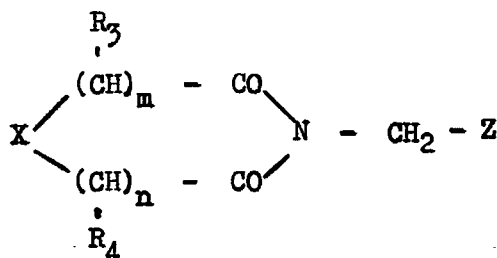
20 como formaldehído, aunque también se pueden poner uno o dos o tres compuestos en exceso. El aislamiento de los compuestos formados de la fórmula general I puede tener lugar mezclando la mezcla de la reacción con un medio líquido, en el cual, los productos del proceso no se disuelvan o lo hagan muy limitadamente. Por ejemplo, para el aislamiento de los productos en

25 cuestión sean difícilmente solubles en alcohol. Se puede, en determinados casos, después de adelgazar la mezcla de reacción, hacerla cristalizar por refrigeración o bien eliminar el disolvente, o medio de adelgazamiento empleado, mediante



destilación y los residuos cristalizarlos mediante disolvente o mezclas disolventes. Si se desea, se pueden transformar en sales o ácidos los compuestos resultantes de la fórmula general I, siempre que los compuestos de la fórmula general III no se empléen en forma de sal.

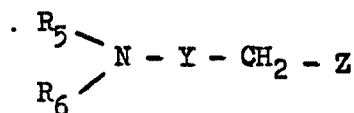
Los compuestos de la fórmula general I pueden también fabricarse condensando un compuesto de la fórmula general



IV

en que X, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, m y n tienen la significación precedentemente indicada y Z representa un grupo oxy, un átomo de halógeno o un grupo oxy esterificado, con un compuesto de la fórmula general III. La condensación puede tener lugar en presencia de un disolvente orgánico y en determinados casos bajo eliminación azcotrópica del compuesto H-Z formado en la reacción.

Los compuestos de la fórmula general I pueden también obtenerse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general II con un compuesto de la fórmula general



V

en la que R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, Y y Z tienen la significaciones anteriormente indicada,

La mezcla puede tener lugar mediante empleo de un disolvente orgánico y, en determinados casos, bajo separación azcotrópica del compuesto H - Z formado en la reacción.



Los compuestos de la fórmula I obtenidos de la manera descrita, pueden, si se desea, ser transformados en sales mediante mezcla con ácidos orgánicos o inorgánicos. Sin embargo, para empleo terapéutico de los compuestos no se requiere su transformación en sales.

Para la fabricación de los compuestos de la fórmula I en forma ópticamente activa, se puede, como se ha descrito anteriormente, proceder bajo empleo de materiales primarios ópticamente activos, o bien, los compuestos de la fórmula I obtenidos seguidamente en forma racémica se separan de modo conocido en si mismo. La preparación de los compuestos que sirven como material primario de las fórmulas generales II, IV y V, pueden lograrse siguiendo procedimiento conocidos en si mismos. Los siguientes ejemplo sirven para mejor aclaración de la invención. Los datos de temperatura no están corregidos en ningún caso. En la ejecución de los ejemplos no se trabajó con aprovechamiento óptimo.

Ejemplo 1.-

Se toman 52 gr. de 3-ftalimido-pirrolidindion-2,5 y se ponen, para formar un limo, en 500 ml. de etanol, calentándolo hasta temperatura de reflujo. Se dejan gotear 52 ml. de solución acuosa a 35% de formaldehído y se mezclan finalmente con 43 ml. de morfolin. Se calienta 15 minutos hasta reflujo, se filtra y se mezcla el filtrado con etanol absoluto hasta que comience a enturbiarse. Después de dejarlo reposar bajo refrigeración, se obtiene el 1-morfolinometil-3-ftalimido-pirrolidindion-2,5, que funde a 169-171° C después de recristalización con dioxan/éter.

Ejemplo 2.-

Se ponen 12 gr. de 3-ftalimido-pirrolidindion-2,5



en 150 ml. de etanol hasta hacerse limo y se mezclan, bajo calentamiento, con 25 ml. de solución acuosa al 35% de formaldehído. Se calienta hasta obtener una disolución clara y se obtiene, después de enfriamiento, el 1-metilol-3-ftalimido-pirrolidindion-2,5 en cristales blancos, que funde a los 167-168° C, después de recristalización con dioxan-petroléter. Se disuelven, bajo calentamiento, 5,5 gr. de 1-metilol-3-ftalimido-pirrolidindion-2,5 en 50 ml. de etanol bajo calentamiento y se mezclan con 2 gr. de morfolin. Se calienta 15 minutos y se obtiene, después de enfriamiento, el 1-morfolino-metil-3-ftalimido-pirrolidindion-2,5 que funde a los 169-171°C después de recristalización con dioxan/éter.

Ejemplo 3.-

Se toman 12 gr. de 3-ftalimido-pirrolidindion-2,5 y se ponen en 300 ml. de etanol para formar un limo y se mezclan bajo calentamiento, con 5,2 ml. de disolución acuosa al 35% de formaldehído y 4,3 ml. de piperidina. Después de algunas horas, la solución clara se evapora, para un secado, con presión disminuida. El residuo se disuelve en etanol absoluto. Después de añadir petroléter, se obtiene el 1-piperidionometil-3-ftalimido-pirrolidindion-2,5 que funde a los 151-152° C.

Ejemplo 4.-

Se toman 12 gr. de 3-ftalimido-pirrolidindion-2,5 y se ponen en 300 ml. de etanol para formar un limo y, bajo calentamiento, se mezcla con 5,2 ml. de solución acuosa al 35% de formaldehído y, finalmente, con 8,7 ml. de solución acuosa al 33% de dimetilamina. Después de alguna horas, se destila el disolvente en vacío. El residuo, después de disolverse en etanol absoluto, se mezcla con diisopropiléter hasta que comience la turbidez. Después de dejarlo enfriar, se obtiene el 1-dimetilaminometil-3-ftalimido-pirrolidindion-2,5 que



funde a los 152-154° C.

Ejemplo 5.-

5 Se toman 12 gr. de 3-ftalimido-pirrolidindion-2,5 y se ponen en 100 ml. de etanol para formar un limo. Se agrega una solución N-metilol-N'-metil-piperacina, obtenida mediante mezcla de 5 gr. de N-metilpiperacina y 5,2 ml. de solución acuosa al 35% de formaldehido en 50 ml. de etanol y se calienta 10 minutos hasta reflujo. La clara solución se concentra para secado en vacío. El residuo, después de recristalización con toluol/petroléter da el 1-(N-metil)-piperacinometil-10 3-ftalimido-pirrolidindion-2,5 que funde a los 151-153° C.

Ejemplo 6.-

15 Se toman 5 gr. 3-talimido-pirrolidindion-2,5 y se ponen en 30 ml. de etanol para formar un limo. Bajo calentamiento, se agregan 5 ml. de solución acuosa al 35% de formol y, finalmente, 3 gr. de  $\beta$ -naftilamina en 30 ml. de etanol. Después de algunos minutos se precipita el 1- $\beta$ -naftilaminometil-3-ftalimido-pirrolidindion-2,5 que funde a los 209-210° C, después de recristalización con dioxan/etanol.

20 Ejemplo 7.-

Se procede como en el ejemplo 6, pero con empleo de 3 gr. de  $\alpha$ -naftilamina y se obtiene, así, el 1- $\alpha$ -naftilaminometil-3-ftalimido-pirrolidindion-2,5 que funde a los 174° C.

Ejemplo 8.-

25 Se ponen 60 gr. de 3-ftalimido-pirrolidindion-2,5 en 750 ml. de etanol para formar un limo. Bajo calentamiento, se gotean 30 ml. de solución acuosa al 35% de formaldehido y, finalmente, 20 ml. de anilina disuelta en 30 ml. de etanol. Se calienta durante una hora hasta reflujo y se obtiene, después de enfriamiento, el 1-anilinetil-3-ftalimido-pirrolidindion-2,5 que funde a los 174° C.

30

326487



- 14 -

dindion-2,5 que funde a los 216-218° C.

Ejemplo 9

Se ponen 5 gr. de 3-ftalimido-pirrolidindion-2,5 en 30 ml. de etanol para formar un limo y se mezcla a goteo con 5 ml. de solución acuosa al 35% de formaldehído. Finalmente se agregan 2 gr. de N-carboetoxy-piperacina disueltos en 30 ml. de etanol. Después de dejarlo reposar durante toda la noche, se mezcla con 100 ml. de etanol y se obtiene, así, el 1-(N-carboetoxy)-piperacinometil-3-ftalimido-pirrolidindion-2,5 que funde a los 140° C.

Ejemplo 10.-

Se ponen 5 gr. de 3-ftalimido-pirrolidindion-2,5 en 30 ml. de etanol para formar un limo y se mezclan, bajo calentamiento, con una mezcla de 5 ml. de solución acuosa de formol al 35% y 4 gr. de 3,3-dimetil-6-fenil-morfolin en 30 ml. de etanol. Se calienta 10 minutos hasta reflujo y se obtiene, después de enfriamiento, el 1-(3',3'-dimetil-6'-fenil)-morfolinometil-3-ftalimido-pirrolidindion-2,5 que funde a los 152-154° C.

Ejemplo 11.-

Se procede como en el ejemplo 10, pero empleando una mezcla de 5 ml. de solución acuosa de formol al 35% y 3 gr. de pirrolidin en 30 ml. de etanol y se obtiene, así, el 1-pirrolidinometil-3-ftalimido-pirrolidindion-2,5 que funde a los 126-128° C.

Ejemplo 12.-

Se ponen 3 gramos de 3-ftalimido-pirrolidindion-2,5 en una mezcla de 7,5 ml. de etanol y 2,5 ml. de solución acuosa al 35% de formol para formar un limo, agregándolos a 1,5 gr.  $\beta$ ,  $\beta'$ -diclorodietilamina. Después de algunos minutos de agitación a la temperatura ambiente, se obtiene

326487



el 1-( $\beta$ ,  $\beta'$ -dicloro)-dietilaminometil-3-ftalimido-pirrolidindion-2,5 que funde a los 139-141° C.

Ejemplo 13.-

5 Se ponen 10,3 gr. de 3-ftalimido-4-metil-pirrolidindion-2,5 en 150 ml. de etanol absoluto para formar un limo y se calienta a temperaturas de reflujo. Bajo agitación, se agregan, a goteo, 3,4 gr. de una solución acuosa al 35% de formaldehído y, finalmente, 3,5 gr. de morfolin. Se calienta durante 15 minutos. De la solución clara resultante, después de filtración, se obtiene con enfriamiento 7,2 gr. de 1-morfolinometil-3-ftalimido-4-metil-pirrolidindion-2,5 que funde a los 176-177°C. El 3-ftalimido-4-metil-pirrolidindion-2,5, empleado como material primario, se obtiene del siguiente modo:

10

15 Se mezclan 44,1 gr. de ácido  $\beta$ -metil asparagínico y 44,4 gr. de ácido ftálico anhídrido con 300 ml. de piridina absoluta y se calienta durante cinco horas a temperatura de reflujo. El disolvente se elimina en vacío. El residuo se mezcla con 300 ml. de ácido acético anhídrido y se calienta 10 minutos a temperatura de reflujo. Enfríandolo, se obtiene el  $\alpha$ -ftalimido- $\alpha'$ -ácido succino-metílico anhídrido que funde a los 191-193° C.

20

25 25,9 gr. del compuesto anterior se mezclan con 6 gr. de urea y se calienta bajo agitación, a 170-180° C. Se deja enfriar y se obtiene, mediante recristalización por etanol absoluto, el 3-ftalimido-4-metil-pirrolidindion-2,5 que funde a los 224-228° C.

Ejemplo 14.-

30 Se disuelven 5,5 gr. de 1-metilol-3-ftalimido-pirrolidindion-2,5 en 90 ml. de etanol bajo calentamiento y se



mezclan con 2,3 gr. N-metil-amino-morfolin. Se calienta una hora y se obtiene, en determinados casos después de filtración de la solución clara, mediante enfriamiento, el 1-(N-metil-N-morfolino)-aminometil-3-ftalimido-pirrolidindion-2,5 que funde a los 139-142<sup>o</sup> C. Rendimiento: 4,0 gr., es decir, 54% del teórico.

Ejemplo 15.-

Se ponen 54,8 gr. de 1-metilol-3-ftalimido-pirrolidindion-2,5 con 400 ml. de etanol absoluto para formar un limo y, bajo calentamiento, se mezclan por goteo con 27,4 gr. de N-metilamino-piperidina. Se calienta 30 minutos y se obtienen, mediante concentración de la solución clara, en su caso después de filtración, enfriándolo, el 1-(N-metil-N-piperidino)-aminometil-3-ftalimido-pirrolidindion-2,5 que funde a los 121-128<sup>o</sup> C. Rendimiento: 58 gr., es decir, 78% del teórico.

Ejemplo 16.-

Se ponen 68,5 gr. de 1-metilol-3-ftalimido-pirrolidindion-2,5 con 500 ml. de etanol absoluto para formar un limo y se mezcla, a goteo, bajo calentamiento, con 27,5 gr. de N-metilamino-pirrolidin. Se calienta 20 minutos y se obtiene, por concentración de la solución clara, en su caso por filtración, enfriándolo, el 1-(N-metil-N-pirrolidino)-aminometil-3-ftalimido-pirrolidindion-2,5 que funde a los 123-131<sup>o</sup> C. Rendimiento: 65 gr., es decir, 73% del teórico.

Ejemplo 17.-

Se procede como en el ejemplo 16 y se obtiene de 27,4 gr. de 1-metilol-3-ftalimido-pirrolidindion-2,5 y 8,5 gr. de N,N,N'-trimetil hidracina, el 1-(N-metil-N-dimetilamino)-aminometil-3-ftalimido-pirrolidindion-2,5 que funde a los 62-68<sup>o</sup> C. Rendimiento: 16 gr., es decir, 49% del teórico.



Ejemplo 18.-

5 Se ponen 80 gr. de 3-ftalimido-piperidindion-2,6 en  
400 ml. de etanol para formar un limo y se calienta hasta tem-  
peratura de reflujo. Se hacen gotear seguidamente 160 ml. de  
solución acuosa al 30% de formaldehido y se mezcla finalmente  
10 con 64 ml. de morfolin. Se calienta durante algún tiempo  
hasta reflujo. La clara solución en determinados casos después  
de filtrado, se mezcla con etanol absoluto hasta que comience  
la turbidez. Después de dejarlo reposar bajo enfriamiento, se  
obtiene el 1-morfolinometil-3-ftalimido-piperidindion-2,6 que  
funde a los 190-191° C después de recristalización con dioxan/  
éter.

Ejemplo 19.-

15 Se ponen 258 gr. de 3-ftalimido-piperidindion-2,6 y  
30 gr. de paraformaldehido con 1000 ml. de dioxan para formar  
un limo y se calienta a temperatura de reflujo bajo fuerte agi-  
tación se hace gotear 87,12 gr. de morfolin. De la clara solu-  
ción en determinados casos después de filtrado, se obtiene con  
enfriamiento el 1-morfolinometil-3-ftalimido-piperidindion-2,6  
20 que funde a los 190-191° C, idénticamente al compuesto descrito  
en el ejemplo 18. Rendimiento: 222 gr., es decir, 62% del te-  
órico.

Ejemplo 20.-

25 Se ponen 50 gr. de 4-ftalimido-piperidindion-2,6  
en 250 ml. de etilenoglicolmonoetiléter para formar un limo  
y se calienta a temperatura de reflujo. Se hacen gotear 150 ml.  
de solución acuosa al 30% de formaldehido y se mezcla final-  
mente con 60 ml. de morfolin. Se calienta durante algún tiempo  
a temperatura de reflujo. Mediante reposo bajo enfriamiento se  
30 obtienen 48 gr. de 1-morfolinometil-4-ftalimido-piperidin-

326487



dion-2,6. Después de recristalización con dioxan/éter, el producto se funde entre 203 a 205° C bajo descomposición.

Ejemplo 21.-

5 Se ponen 5,2 gr. de 3-ftalimido-piperidindion-2,6 en 40 ml. de etilenoglicol-monoetiléter para formar un limo y se calienta a 100° C. Se hace gotear 10 ml. de solución acuosa al 30% de formaldehido y se calienta 10 minutos. Bajo calentamiento adicional se agregan por goteo 6,6 gramos de N-metilamino-morfolin dejándolos reaccionar durante algún tiempo. La clara solución en determinados casos después de filtrado se concentra para secado al vacío de chorro de agua. El residuo se disuelve en dioxan. Después de añadir éter se obtiene 1-(N-metil-N-morfolino)-aminometil-3-ftalimido-piperidindion-2,6 que funde a los 136-143° C.

15 Ejemplo 22.-

Se procede como en el ejemplo 21 y se obtiene de 4-ftalimido-piperidindion-2,6 y N-metilamino-piperidin el 1-(N-metil-N-piperidino)-aminometil-4-ftalimido-piperidindion-2,6 que funde a los 124-136° C. bajo descomposición.

20 Ejemplo 23.-

25 Se calienta a temperatura de reflujo 150 gr. de 3-ftalimido-piperidindion-2,6 con 500 ml. de dioxan. Bajo fuerte agitación se hacen gotear a punto de ebullición 125 gr. de N-metilolpiperidin disueltos en 100 ml. de dioxan. La clara solución en determinados casos después de filtrado se concentra en vacío para secado y el residuo se disuelve en toluol. Después de agregar petroléter se obtiene el 1-piperidinometil-3-ftalimido-piperidindion-2,6, que funde a los 151-152° C.



Ejemplo 24.-

Se procede como en el ejemplo 23, pero empleando 110 gr. de N-metilolpirrolidin y se obtiene, así el 1-pirrolidinometil-3-ftalimido-piperidindion-2,6 que funde a 162-166°C.

5

Ejemplo 25.-

Se procede como en el ejemplo 23, pero empleando 120gr. de N-metil-N'-metilolpiperocina y se obtiene así el 1-(N-metil)-piperacinometil-3-ftalimido-piperidindion-2,6, que funde a 151-155°C.

10

Ejemplo 26.-

Se ponen 50 gr. de 4-ftalimido-piperidindion-2,6 y 7 gr. de paraformaldehido en 200 ml. de dioxan, para formar un limo, y se calienta a temperatura de reflujo. Se hacen gotear sobre ello 17 gr. de piperidina y se calienta, después, durante corto tiempo. De la solución clara se obtiene, con enfriamiento, el 1-piperidinometil-4-ftalimido-piperidindion-2,6. Después de recristalización por toluol-petroléter, el producto funde a los 132-136°C bajo descomposición.

15

Ejemplo 27.-

Se ponen 50 gr. de 4-ftalimido-piperidindion-2,6 en 500 ml. de dioxan absoluto para formar un limo. Bajo calentamiento se hacen gotear sobre ello una solución de 100 gr. de N-metilolpirrolidin en 100 ml. de dioxan. Con enfriamiento se obtiene de la clara solución el 1-(pirrolidinometil)-4-ftalimido-piperidindion-2,6. Después de recristalización con dioxan/éter, el producto funde a los 159-162°C bajo descomposición.

20

25

Ejemplo 28.-

Se procede como en el ejemplo 21 y se obtiene de 3-ftalimido-piperidindion-2,6 y N-metilamino-piperidin el 1-(N-metil-N-piperidino)-aminometil-3-ftalimido-piperidindion-2,6

30



que funde a 124-129° C bajo descomposición.

Ejemplo 29.- Se procede como en el ejemplo 21 y se obtiene de 4-ftalimido-piperidindion-2,6 y N-metilamino-morfolin el 1-(N-metil-N-morfolino-aminometil-4-ftalimido-piperidindion-2,6 que funde a 160-165° C bajo descomposición.

5

Ejemplo 30.-

Se ponen en suspensión 5,2 gr. de 4-ftalimido-piperidindion-2,6 en 70 ml. de cloroformo. Bajo agitación se agregan 4,2 de N,N,N'-trimetil-N'-hidroximetilhidracina y se calienta durante 30 minutos a 100°C. La solución clara en determinados casos después de filtrado, se concentra en vacío para secado. El residuo oleoso lo toma el toluol. Después de agregar éter se obtiene un 1-(N-metil-N-dimetilamino)-aminometil-4-ftalimino-piperidindion-2,6 que funde a los 109-118° C con un rendimiento del 53% del teórico.

10

15

Ejemplo 31.-

Se procede como en el ejemplo 18 pero empleando 3-(3',6'-dicloro)-ftalimido-piperidindion-2,6 con punto de fusión a los 285-286° C y se obtiene así el 1-morfolinometil-3-(3',6'-dicloro)-ftalimido-piperidindion-2,6 que funde a los 205-208°C.

20

Ejemplo 32.-

Se procede como en el ejemplo 18 pero empleando 3-(4',5'-dicloro)-ftalimido-piperidindion-2,6 de punto de fusión de 282-284° C y se obtiene el 1-morfolinometil-3-(4',5'-dicloro)-ftalimido-piperidindion-2,6 que funde a los 204-206° C.

25

Ejemplo 33.-

Se procede como en el ejemplo 18, pero empleando 3-(3'-nitro)-ftalimido-piperidindion-2,6 y se obtiene, así, el 1-morfolinometil-3-(3'-nitro)-ftalimido-piperidindion-2,6 que funde a los 189-191°C.

30



Ejemplo 34.-

Se ponen 100 gr. de 3-(3',6'-ditia-3',4',5',6'-  
 tetrahidro)-ftalimido-piperidindion-2,6 en 2000 ml. de dioxan  
 para formar un limo y se calienta a 100° C. Bajo fuerte agita-  
 ción, se agregan por goteo 300 ml. de solución acuosa al 40%  
 de formaldehido y, finalmente, se mezcla con 100 ml. de  
 morfolin. La solución clara, en casos determinados después de  
 filtrado, se concentra en vacio agregando simultáneamente eti-  
 lenoglicolmonoetiléter. Con ello se precipita el 1-morfolino-  
 metil-3-(3',6'-ditia-3',4',5',6'-tetrahidro)-ftalimido-pipe-  
 ridindion-2,6 en forma de cristales amarillos que funden a los  
 201-203° C. Rendimiento: 100 gr., es decir, 75% del teórico.

Ejemplo 35.-

Se ponen 298 gr. de 3-(3',6'-ditia 3',4',5',6'-tetrahi-  
 dro)-ftalimido-piperidindion-2,6 y 30 gr. de paraformaldehido en  
 1000 ml. de dioxan, para formar un limo y se calientan a tem-  
 peratura de reflujo. Se agregan por goteo 85,2 gr. de piperi-  
 dina y se calienta durante corto tiempo hasta que se logre una  
 completa disolución. Con enfriamiento, se obtiene el 1-piperi-  
 dinometil-3-(3',6'-ditia-3',4',5',6'-tetrahidro)-ftalimido-pi-  
 peridindion-2,6, en forma de cristales amarillos, que funde  
 a 207-208° C. Rendimiento: 356 gr., es decir , 90% del teórico.

Ejemplo 36.-

Se procede como en el ejemplo 35 y se obtiene, de  
 298 gr. de 3-(3',6'-ditia-3',4',5',6'-tetrahidro)-ftalimido-pi-  
 peridindion-2,6, 30 gr. de paraformaldehido y 71,12 gr. de  
 pirrolidin, el 1-pirrodinometil-3-(3',6'-ditia-3',4',5',6'-te-  
 tra hidro)-ftalimido-piperidindion-2,6, en forma de cristales  
 amarillos, que funde a 190° C. Rendimiento: 324 gr., es de-  
 cir, 85% del teórico.

326487

- 22 -



El 3-(3°,6'-ditia-3',4',5',6'-tetrahidro)-ftalimido-piperidindion-2,6 que en los ejemplos 34-36 se emplea como material primario se obtiene como sigue:

5 Se calienta hasta temperatura de reflujo 6 gr. de 3,6-ditia-3,4,5,6-de ácido tetrahidroftálico anhídrido junto con 4,7 gr. de ácido glutámico en 100 ml. de piridina durante 6 horas. La solución clara en determinados casos después de filtrado, se concentra en vacío para secado. El residuo se calienta con 100 ml. de ácido acético anhídrido durante 10 minutos hasta reflujo. Con enfriamiento, eventualmente después de ligera concentración, se obtiene el  $\alpha$ -(3,6-ditia-3,4,5,6-tetrahidro)-ftalil-ácido glutámico anhídrido, que funde a los 243-246° C con un rendimiento de 93% del teórico.

15 Se mezclan 15 gr. del compuesto precedente con 1,5 gr. de urea y, bajo agitación, se calienta durante 15 minutos a 250° C. Se deja enfriar y se obtiene, después de recristalización, con etilenglicolmonoetiléter el 3-(3',6'-ditia-3',4',5',6'-tetrahidro)-ftalimido-piperidindion-2,6, en forma de agujas de amarillo desde claro hasta naranja, con un rendimiento del 70% del teórico y que funde a los 266-268° C.

Ejemplo 37.-

25 Se calientan hasta temperatura de reflujo 50 gr. de 4-(3',6'-ditia-3',4',5',6'-tetrahidro)-ftalimido-piperidindion-2,6 con 300 ml. de etilenglicolmonoetiléter. Bajo agitación, se hace gotear 80 gr. de N-metilolmorfolin. De la solución clara, en determinados casos después de filtrado, se obtiene, con enfriamiento, el 1-morfolinometil-4-(3',6'-ditia-3',4',5',6'-tetrahidro)-ftalimido-piperidindion-2,6 en forma de cristales amarillos que funden a los 192-193° C bajo descomposición, con un rendimiento del 75% del teórico.

30



Ejemplo 38.-

5 Se procede como en el ejemplo 37 y se obtiene, de 50 gr. 4-(3',6'-ditia-3',4',5',6'-tetrahidro)-ftalimido-piperidindion-2,6 y 80 gr. de N-metilolpiperidina, el 1-piperidinometil-4-(3',6'-ditia-3',4',5',6'-tetrahidro)-ftalimido-piperidindion-2,6, en forma de cristales amarillos, que funde a 161-162° C, bajo descomposición. Rendimiento: 80% del teórico.

Ejemplo 39.-

10 Se ponen 50 gr. de 4-(3',6'-ditia-3',4',5',6'-tetrahidro)-ftalimido-piperidindion-2,6 en 500 ml. de dioxan absoluto hasta formar un limo y se calienta hasta 50° C. Se gotea bajo agitación, 80 gr. de N-metilolpirrolidin disueltos en 200 ml. de dioxan. De la solución clara, en determinados casos después  
15 de filtrado, se cristaliza, mediante reposo, el 1-pirrolidino-metil-4-(3',6'-ditia-3',4',5',6'-tetrahidro)-ftalimido-piperidindion-2,6, en forma de cristales amarillos, que funde a los 153° C bajo descomposición.

20 El 4-(3',6'-ditia-3',4',5',6'-tetrahidro)-ftalimido-piperidindion-2,6 que se emplea como material primario en los ejemplos 37 a 39, se obtiene como sigue: se calienta a temperatura de reflujo 75 gr. de ácido  $\beta$ -aminoglutarico y 95 gr. de 3,6-ditia-3,4,5,6-tetrahidro-ácido ftálmico anhídrido con 750 ml. de piridina durante 7 horas. La solución clara, en determinados casos después de filtrado, se concentra en vacío para  
25 secado. El residuo se mezcla con 500 ml. de ácido acético anhídrido y se calienta durante 10 minutos hasta reflujo. Con enfriamiento, se obtiene el  $\beta$ -(3,6-ditia-3,4,5,6-tetrahidro)-ftalil-ácido glutaminico anhídrido, en cristales amarillos,  
30 que funde a los 230° C bajo descomposición.



Se calientan a temperatura de reflujo 90 gr. del compuesto precedente con 700 ml. de dioxan. Bajo fuerte agitación, se introduce una corriente seca de amoniaco hasta que una solución filtrada con gas amoniaco no de ya ningún precipitado.

5 Se decanta hasta eliminar el disolvente y el residuo se disuelve en agua. Después de agregar ácido clorhidrico al 18%, se obtiene el  $\beta$ -(3,6-ditia-3,4,5,6-tetrahidro)-ftalil-glutamina que funde a los 141-144° C.

10 Se calientan 100 gr. del compuesto precedente en una mezcla de 600 ml. de ácido acético anhidrido y 50 ml. de tionilcloruro hasta obtener una solución clara. Se calienta durante una hora y se obtiene, así, el 4-(3',6'-ditia-3',4',5',6'-tetrahidro)-ftalimido-piperidindion-2,6, que funde a los 266-274° C bajo descomposición.

15 Ejemplo 40.-

Se ponen 5 gr. de 3-succinimido-piperidindion-2,6 en 30 ml. de etilenglicolmonoetiléter hasta formar un limo y se calienta a temperatura de reflujo. Bajo fuerte agitación, se agrega por goteo, 15 ml. de una solución acuosa al 30% de formaldehido y, finalmente, 6 ml. de morfolln. De la solución clara, en determinados casos después de filtrado, se obtiene, después de adición de éter, 6 gramos de L-morfolinometil-3-succinimido-piperidindion-2,6. El punto de fusión de este compuesto alcanza, después de recristalización con dioxan/éter, los 185-188° C bajo descomposición.

20 Ejemplo 41.-

Se ponen 100 gr. de 3-(endo-cis-3',6'-endociclopropileno- $\Delta^4$ -tetrahidro)-ftalimido-piperidindion-2,6 en 500 ml. de dioxan hasta formar un limo y se calienta a 100° C. Bajo fuerte agitación, se agrega por goteo 100 ml. de N-metilol-

30



morfolin seco. La solución clara en determinados casos después de filtrado, se concentra en vacío. Después de agregar éter, se obtiene el 1-morfolinometil-3-(endo-cis-3',6'-endociclopropileno- $\Delta^4$ -tetrahidro)-ftalimido-piperidindion-2,6, que funde a los 149-150°C con un rendimiento de 75% del teórico.

El 3-(endo-cis-3',6'-endociclopropileno- $\Delta^4$ -tetrahidro)-ftalimido-piperidindion-2,6 empleado como material primario según se indica arriba, se obtiene del modo siguiente:

Se calientan, hasta solución clara, 190 gr. de endo-cis-3,6-endociclopropileno- $\Delta^4$ -ácido tetrahidroftálico anhídrido con 147 gr. de ácido glutámico en 2000 ml. de piridina seca. Después de destilación del disolvente, se calienta hasta ebullición el residuo con 2000 ml. de ácido acético anhídrido durante corto tiempo. Con enfriamiento, eventualmente después de ligera concentración, se obtiene el  $\alpha$ -(endo-cis-3,6-endociclopropileno- $\Delta^4$ -tetrahidro)-ftalil-ácido glutámico anhídrido, que funde a los 227°C con un rendimiento del 93% del teórico. 301 gr. del compuesto precedente se mezclan con 30,1 gr. de urea y se calientan bajo agitación durante 15 minutos a 250°C. Se deja enfriar y se obtiene, después de recristalización con etilenglicolmonoetiléter el 3-(endo-cis-3',6'-endociclopropileno- $\Delta^4$ -tetrahidro)-ftalimido-piperidindion-2,6, que funde a los 285°C con un rendimiento del 90% del teórico.

Ejemplo 42.-

Se ponen 386 gr. de 3-(3',4'-(9'',10''-dihidroantrileno-9'',10''))-succinimido-piperidindion-2,6 y 30 gr. de paraformaldehído en 1000 ml. de dioxan para formar un limo y se calienta a temperatura reflujo. Se incorporan lentamente,



a gotas, 87 gr. de morfolin y se calienta hasta que se llegue a una completa disolución. Con enfriamiento, se obtiene el 1-morfolinometil-3-(3',4'-(9'',10''-dihidroantrileno-9'',10''))-succinimido-piperidindion-2,6, en forma de cristales blancos, que funden a los 89-91° C bajo descomposición. Rendimiento: 479 gr., es decir, el 98% del teórico.

El 3-(3',4'-(9'',10''-dihidroantrileno-9'',10''))-succinimido-piperidindion-2,6 precedentemente empleado como material primario, se obtiene como sigue:

Se calienta bajo agitación, a temperatura de reflujo, durante 6 horas, 276 gr. de  $\alpha, \alpha'$ -(9,10-dihidroantrileno-(9,10))-ácido succinico anhídrido y 147 gr. de ácido glutaminico en 2000 ml. de  $\gamma$ -picolin. Después de separar el ácido glutaminico no transformado, se destila en vacio el disolvente. Después de cocer el residuo en 6000 ml. de ácido acético anhídrido se obtiene, mediante enfriamiento, el  $\alpha$ -(3,4-(9'',10''-dihidroantrileno-9'',10''))-succinil-ácido glutaminico anhídrido, en forma de cristales blancos, que funden a los 283-284° C con rendimiento de 300 gr., es decir, el 75% del teórico.

38 gr. del compuesto precedente se mezclan con 3 gr. de urea y se calientan, bajo agitación, durante 15 minutos a 250°C. Se deja enfriar y se obtiene, después de recristalización por etileno-glicolmonoetiléter, el 3-(3',4'-(9'',10''-dihidroantrileno-9'',10''))-succinimido-piperidindion-2,6, con rendimiento de 40% del teórico, que funde a 279-281°C.

Ejemplo 43.-

Se ponen 5 gr. de 3-naftal-(1',8')-imido-piperidindion-2,6 con 50 ml. de dioxan, para formar un limo. Bajo calentamiento, se hacen gotear 8 gr. de N-metilolmorfolin disuelto en 20 ml. de dioxan. De la solución clara en determinados casos



después de filtrado se obtiene, con enfriamiento, después de agregar éter, el 1-morfolinometil-3-naftal-(1',8')-imido-piperidindion-2,6, que funde a los 226-228°C.

Ejemplo 44.-

5 Se procede como en el ejemplo 43 y se obtiene, de 5 gr. de 3-naftal-(1',8')-imido-piperidindion-2,6 y 10 gr. de N-metilol-piperidina, el 1-piperidinometil-3-naftal-(1',8')-imido-piperidindion-2,6, que funde a los 212-214°C.

Ejemplo 45.-

10 Se procede como en el ejemplo 43 y se obtiene, de 5 gr. de 3-naftal-(1',8')-imido-piperidindion-2,6 y 10 gr. de N-metilol-pirrolidin, el 1-pirrolidinometil-3-naftal-(1',8')-imido-piperidindion-2,6, que funde a los 160-165°C.

15 El 3-naftal-(1',8')-imido-piperidindion-2,6 que funde a los 345-350°C y que se emplea en los ejemplos 43-45 como material primario, se obtiene de manera análoga a la de la preparación de los materiales primarios descritos en otros ejemplos partiendo del anhídrido de los ácidos naftalindicarboxílico-1,8 y glutamínico.

20 Ejemplo 46.-

25 Se disuelven 5 gr. de 3-dietilacetamido-piperidindion-2,6, que funde a los 192-194°C en 50 ml. de dioxana. Bajo ligero calentamiento, se agrega por goteo 10 gr. de N-metilolmorfolin disuelto en 20 ml. de dioxana. Se deja que continúe la reacción durante una hora y se elimina el disolvente mediante destilación en vacío. El residuo se disuelve en toluol y da, después de agregar petroléter, el 1-morfolinometil-3-dietilacetamino-piperidindion-2,6 que funde a los 124-127°C con un rendimiento de 80% del teórico.



Ejemplo 47.-

Se procede como en el ejemplo 46 y se obtiene, de  
3-dietilacetamido-piperidindion-2,6 y N-metilolpiperidina,  
después de recristalización por ligroina el 1-piperidinometil-  
5 3-dietilacetamido-piperidindion-2,6, que funde a los 80-84°C  
con un rendimiento del 71% del teórico.

Ejemplo 48.-

Se disuelven 5 gr. de 3-benzamido-piperidindion-2,6  
que funde a los 219-221°C, en 50 ml. de dioxana. Bajo ligero  
10 calentamiento, se hacen gotear 10 gr. de N-metilolmorfolin di-  
suelto en 20 ml. de dioxana. Se deja continuar la reacción du-  
rante una hora y se elimina el disolvente mediante destilación  
en vacío. El residuo se disuelve en dioxana. Después de agregar  
éter, se obtiene el 1-morfolinometil-3-benzamido-piperidindion-  
15 2,6, que funde a los 174-175°C.

Ejemplo 49.-

Se procede como en el ejemplo 48 y se obtiene del 3-ben-  
zamido-piperidindion-2,6 y N-metilolpiperidin, el 1-piperidino-  
metil-3-benzamido-piperidindion-2,6, que funde a 168-171°C.

Ejemplo 50.-

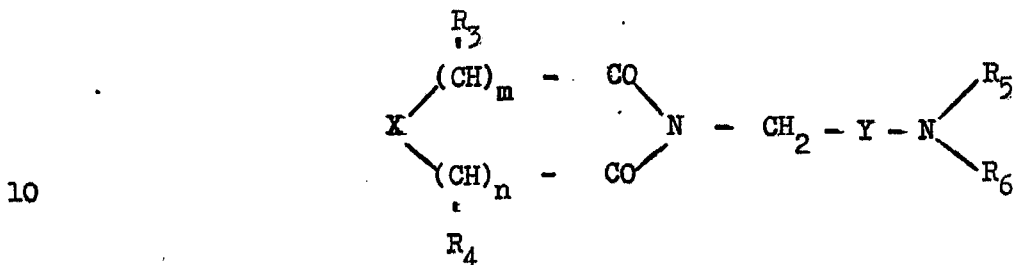
Se disuelven 5 gr. de 3-(N'-acetil)-ureido-piperidin-  
dion-2,6, que funde a los 232-233°C, en 50 ml. de dioxana.  
Se calienta a temperatura de reflujo y se agregan por goteo  
10 gr. de N-metilolmorfolin disuelto en 20 ml. de dioxana. Des-  
25 pués de una hora, se elimina, por destilación en vacío, el di-  
solvente. El residuo se disuelve en dioxana. Después de agre-  
gar éter, se obtiene el 1-morfolinometil-3-(N'-acetil)-ureido-pi-  
peridindion-2,6, que funde a los 167-168°C.



NOTA DE REIVINDICACIONES

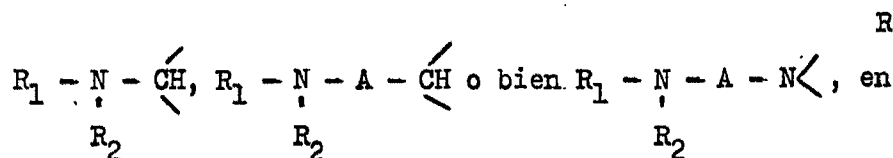
Se reivindica como propio y nuevo a favor de la firma  
Chemie Grünenthal GmbH., domiciliada en Stolberg im Rheinland  
(Alemania), lo especificado en las siguientes reivindicaciones:

5 PRIMERA.- Procedimiento para la fabricación de nuevas imidas  
cíclicas de la fórmula general



I

en la que X significa uno de los grupos  $R_1 - N \langle$ ,  $R_1 - \underset{\cdot}{N} - N \langle$ ,



15 los cuales  $R_1$  corresponde al resto de un ácido carbóxico,  
de un ácido sulfónico, de una urea o de una tiourea,

$R_2$  significa un resto de hidrógeno o, en determinados casos, un  
resto de alquilo, arilo, aralquilo o cicloalquilo substituidos  
o un resto heterocíclico o bien donde el grupo  $\begin{array}{l} R_1 \rangle N - \\ R_2 \rangle \end{array}$ , signi-

20 fica un resto heterocíclico de 5 o 6 eslabones, el cual puede  
estar enlazado con otros sistemas cíclicos o substituyentes,  
en los cuales el componente de átomo de nitrógeno que portan  
los substituyentes  $R_1$  y  $R_2$  es un grupo  $-CO - \rangle N$  o un grupo  
 $-SO_2 - \rangle N$  -, principalmente un grupo  $-CO - \underset{\cdot}{N} - CO$  - y donde  
A corresponde a un resto bajo de alquilo,

25  $R_3$  y  $R_4$  significan substituyentes iguales o diferentes del



grupo que comprende átomos de hidrógeno y restos bajos de alquilo, arilo o aralquilo,

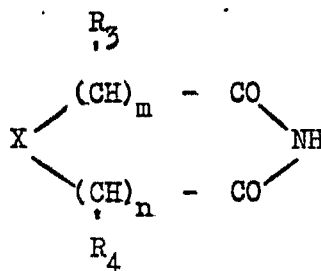
m y n representan cifras iguales o diferentes y precisamente 0, 1 ó 2, donde la suma de m y n importa 1, 2 ó 3, Y corresponde a un compuesto simple o al grupo  $-N-R_7$ , donde  $R_7$  significa un resto bajo, en determinados casos, substituido, de alquilo, arilo, aralquilo o resto heterocíclico, y

$R_5$  y  $R_6$  significan substituyentes iguales o diferentes y precisamente, en determinados casos, restos bajos de alquilo, aralquilo, arilo, cicloalquilo, heteroalquilo o restos heterocíclicos o, tomados en conjunto con el átomo de nitrógeno al cual están ligados, un resto heterocíclico en determinados casos como un heteroátomo más que contiene, además, un átomo de hidrógeno, de sulfuro o de nitrógeno, en determinados casos, substituidos de 5 o 6 eslabones,

así como sus sales farmacéuticamente compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos, caracterizado en que

a) se hace reaccionar una imida cíclica de la fórmula general

20



II

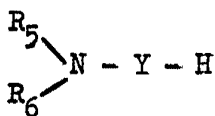
25

donde X,  $R_3$ ,  $R_4$ , m y n tienen la significación antedicha,

con un compuesto de la fórmula general



326487

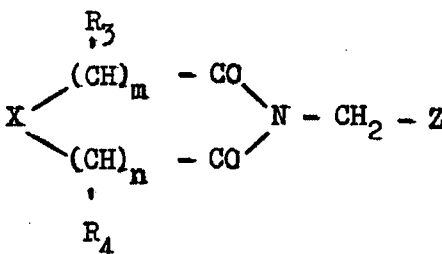


III

5 donde  $R_5$ ,  $R_6$  e Y tienen la significación antedicha o bien con una sal de un compuesto de la fórmula general III preferentemente en presencia de un disolvente y en presencia de formaldehído, o en presencia de sustancias que, bajo las condiciones de la reacción, puedan formar formaldehído, o bien

b) se hace condensar, un compuesto de la fórmula general

10



IV

15

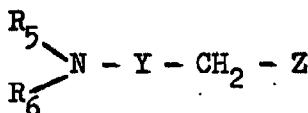
donde X,  $R_3$ ,  $R_4$ , m y n tienen la significación antedicha y Z corresponde a un grupo oxy, un átomo de halógeno o un grupo oxy esterificado,

con un compuesto de la fórmula general III o con su sal para llegar a un compuesto de la fórmula general I

20

o bien

c) se hace entrar en reacción una imida cíclica de la fórmula general II con un compuesto de la fórmula general



V

25

donde  $R_5$ ,  $R_6$ , Y y Z tienen la misma significación que arriba y

el producto de la reacción de la fórmula general I, en determinados casos, se transforma, con ácidos, en sales.



SEGUNDA.- Procedimiento para la fabricación de nueva imidas  
ciclicas según la reivindicación primera, caracterizado en  
que, en el procedimiento del apartado a) está incluidas, como  
substancias que pueden formar formaldehido bajo las condi-  
5 ciones de la reacción, el paraformaldehido o el clorometilmetil-  
éter.

TERCERA.- PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DENUEVAS IMIDAS  
CICLICAS.

10 Tal y como se deja descrito en la memoria precedente  
que consta de treinta y dos hojas foliadas y mecanografiadas  
por una sola de sus caras.

Madrid, 7 Mayo 1966  
P.A. de Chemie Grunenthal  
GmbH.

Victor Gil Vega