



2253+

331427

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

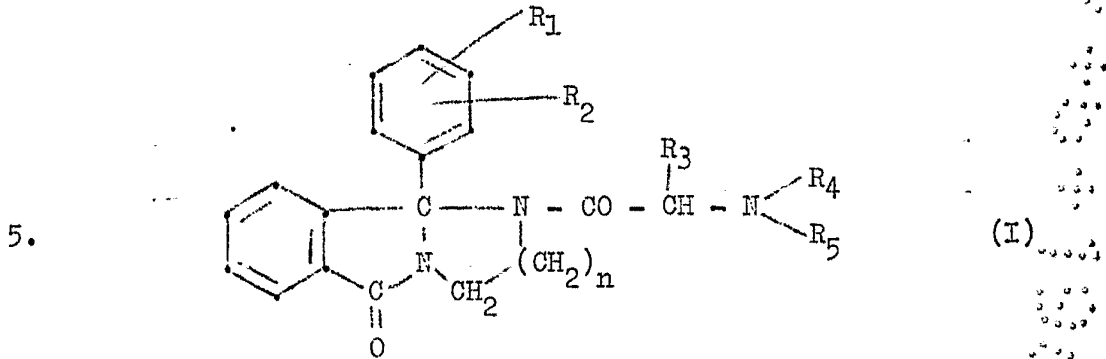
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS COMPUESTOS HETEROCICLICOS CONDENSADOS", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY, A.G., residente en BASILEA (Suiza).

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos compuestos heterocíclicos condensados, a estos compuestos, como materias nuevas, a medicamentos que los contienen y a su empleo.

5. Los compuestos de la fórmula general I

**POOR
QUALITY**



10. en la que

R_1 y R_2 significan cada uno átomos de hidrógeno, grupos alquílicos o alcoxílicos inferiores o átomos de halógeno,

R_3 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico inferior,

15.

R_4 y R_5 significan cada uno grupos inferiores alquílicos, hidroxialquílicos o bencílicos, de los que uno puede estar substituido en el núcleo fenílico por un total de dos, a lo sumo, de los grupos siguientes: alquilo inferior y/o alcóxilo inferior, hidroxilo, halógeno o los grupos metilendioxílicos, o bien

20.

R_4 y R_5 junto con el átomo de nitrógeno adyacente, significan el radical piperidínico, 1-pirrolinílico, morfolino- o 4-metil-1-piperacínico, tetrahidroisoquinolin-1-ílico o tetrahidroisindolin-2-ílico,

25.



mientras que

n significa 1, 2 ó 3,

5. no se conocían antes. Según ahora se ha descubierto, estos nuevos compuestos, sus sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos y orgánicos, sus sales cuaternarias y sus N-óxidos poseen valiosas propiedades farmacológicas, en particular actividad antiinflamatoria, analgésica, hipotensora, espasmolítica, sedante y antitusiva. Se los puede 10. administrar por vía oral, rectal o (en forma de soluciones acuosas) también parenteral, por ejemplo para el tratamiento de las enfermedades reumáticas y otras afecciones inflamatorias y para aliviar y quitar los dolores, los estímulos de la tos o los estados de excitación de diversa 15. génesis.

15. En los compuestos de la fórmula general I y en los productos intermedarios respectivos, R_1 y R_2 , en calidad de grupos alquílicos o alcoxílicos inferiores, son, por ejemplo, el grupo metílico, etílico, n-propílico, isopropílico, n-butílico, isobutílico o butílico terciario, 20. y respectivamente el grupo metoxílico, etoxílico, n-propoxílico, isopropoxílico, n-butoxílico, isobutoxílico o butoxílico secundario; y en calidad de átomo de halógeno, por ejemplo un átomo de cloro, de bromo o de flúor. Un 25. grupo alquílico inferior R_3 es, por ejemplo, el grupo metílico, etílico, n-propílico, isopropílico, n-butílico o

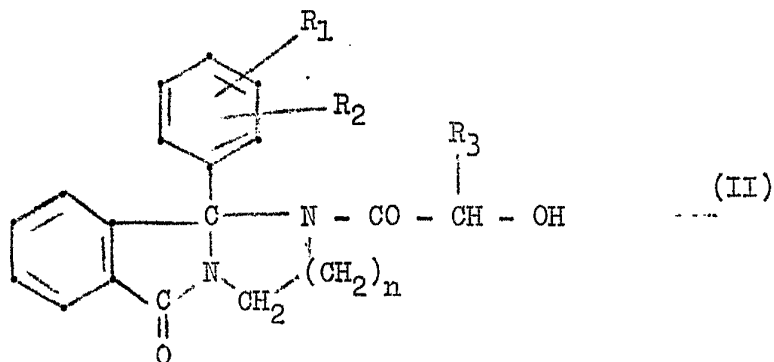


- isobutílico. R_4 y R_5 , independientemente uno de otro, están, por ejemplo, materializados por grupos de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, 2-hidroxi-tilo, 2-hidroxi-propilo, 3-hidroxi-propilo, 2-hidroxi-1-metiletilo, 2-hidroxi-butilo, 3-hidroxi-butilo, 4-hidroxi-butilo, 2-hidroxi-1-metilpropilo, 3-hidroxi-1-metilpropilo, bencilo, o-fluorobencilo, m-fluorobencilo, p-fluorobencilo, m-clorobencilo, p-clorobencilo, m-metilbencilo, p-propilbencilo, p-metoxibencilo, p-etoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, 3,4-metilendioxi-bencilo, m-hidroxi-bencilo o 3-metoxi-4-hidroxi-bencilo.

Para la preparación de los compuestos de la fórmula general I se hace reaccionar un éster reactivo de un compuesto de la fórmula general II

15.

20.



en la que

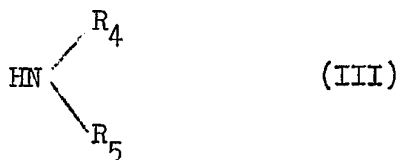
- R_1 , R_2 , R_3 y n tienen el significado expuesto en la fórmula I,

25.



en particular un haluro, un éster de ácido arensulfónico o un éster de ácido metansulfónico, con un compuesto de la fórmula general III

5.



en la que

10.

R_4 y R_5 , independientemente uno de otro, lo mismo que junto con el átomo de nitrógeno adyacente, tienen el significado expuesto en la fórmula I,

en presencia de un agente aceptor de ácido, y, si se quiere,

15.

se transforma el compuesto obtenido, de la fórmula general I, en una sal con un ácido inorgánico u orgánico, en una sal amónica cuaternaria o en el N-óxido.

20.

Las reacciones se efectúan, por ejemplo, a la temperatura ambiente o a temperaturas elevadas, hasta unos 120°, en disolventes o diluentes apropiados, como amina en exceso, agua, alcoholes, éteres dialquílicos, dioxano, tetrahidrofurano, benceno o tolueno. En concepto de agente aceptor de ácido sirve preferentemente un exceso de amina de la fórmula general III, pero también puede emplearse, por ejemplo, una base orgánica terciaria, como la trietilamina, la dimetilanimilina o la piridina.

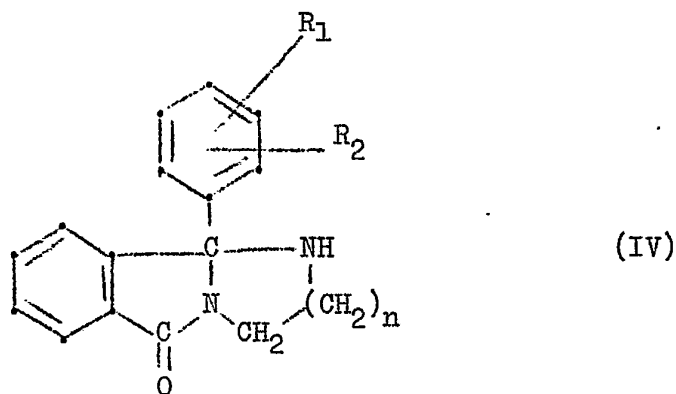
25.



Las materias de partida heterocíclicas, es decir, los ésteres reactivos de compuestos de la fórmula general II, son a su vez asquibles, por ejemplo, mediante reacción de compuestos de la fórmula general IV

5.

10.



en la que

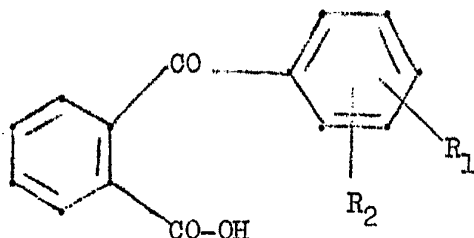
15. R_1 , R_2 y n tienen el significado expuesto en la fórmula I,

20. con haluros (en particular, cloruros o bromuros) o con anhídridos de ácidos alfa-halogen-, alfa-arensulfonil- o alfa-metansulfoniloxialcánicos inferiores, en presencia o ausencia de disolventes o diluentes (como, por ejemplo, clorobenceno o dimetilformamida), en caliente (por ejemplo, a la temperatura de ebullición de la mezcla reaccional). Los compuestos de la fórmula general IV se originan, por ejemplo, al calentar ácidos o-benzoilbenzoicos de la

25. fórmula general V



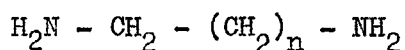
5.



(V)

con alcandiaminas de la fórmula general VI

10.



(VI)

donde

R₁, R₂ y n tienen el significado expuesto en la fórmula I,

15. de preferencia a temperaturas de 120 a 180°, en presencia o ausencia de disolventes orgánicos, como por ejemplo clorobenceno, o-diclorobenceno, tolueno, xileno o alcohol amílico.

Los compuestos de la fórmula general I obtenidos por el procedimiento de este invento se transforman a continuación, si se quiere, en sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos, en sus sales amónicas cuaternarias o en sus N-óxidos, de la manera ordinaria.

20. Por ejemplo, se trata una solución de un compuesto de la fórmula general I en un disolvente orgánico con el ácido deseado para componente de la sal, o con una solución del mismo. Preferentemente se eligen para la reacción disol-

25.



ventes orgánicos en los que la sal que se origina resulte difícilmente soluble, a fin de poderla separar por filtración. Disolventes de esta índole son, por ejemplo, el etanol, metanol/éter dietílico o etanol/éter dietílico.

5. Para la preparación de sales cuaternarias, los compuestos de la fórmula general I pueden hacerse reaccionar, si se quiere, con haluros (en particular yoduros, bromuros y cloruros) de alquilo inferior o bencilo, o con ésteres alquílicos inferiores del ácido sulfúrico o de ácidos sulfónicos orgánicos, con disolvente o sin él.
10. Por otra parte, las sales cuaternarias y las sales de adición de ácido pueden obtenerse también en una sola fase de trabajo a partir de un éster reactivo de un compuesto de la fórmula general II, si se hace reaccionar éste con
15. una amina de la fórmula general IIIa



20. en la que R_4 y R_5 tienen el significado expuesto en la fórmula general I, mientras que R_6 significa hidrógeno o un grupo definido como R_4 .

25. Para la preparación de N-óxidos, los compues-



tos de la fórmula general I pueden tratarse con un agente desprendedor de oxígeno; por ejemplo, con peróxido de hidrógeno acuoso. La oxidación se lleva a cabo preferentemente en un disolvente miscible con el agua que sea suficientemente estable frente al agente oxidante en las condiciones de la reacción, como, por ejemplo, el etanol.

5.

Para el empleo como sustancias medicinales pueden utilizarse, en lugar de las bases libres, sales de adición de ácido atóxicas, es decir, sales con ácidos cuyos aniones son admisibles farmacéuticamente en las dosificaciones que se contemplan. Asimismo es ventajoso que las sales que se hayan de emplear como sustancias medicinales sean bien cristalizables y no higroscópicas o poco higroscópicas. Para la formación de sales con compuestos

10.

de la fórmula general I pueden emplearse, por ejemplo, el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido metansulfónico, el ácido etansulfónico, el ácido beta-hidroxietansulfónico, el ácido acético, el ácido málico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido láctico, el ácido succínico, el ácido fumárico, el ácido maleico, el ácido benzoico, el ácido salicílico, el ácido fenilacético, el ácido mandélico y el ácido embónico.

20.

Igualmente sirven para el empleo como sustancias medicinales las sales cuaternarias (por ejemplo, los metohaluros y metosulfatos, los etohaluros y etosul-

25.



fatos, los propohaluros y los butohaluros) y los N-óxidos de los compuestos de la fórmula general I según este invento.

- Las nuevas materias activas se administran,
5. como se indicaba en líneas anteriores, por vía peroral, rectal y parenteral. Las dosis diarias de las bases libres, de las sales etóxicas de adición de ácido, de las sales cuaternarias o de los N-óxidos de dichas bases oscilan entre 10 y 1000 mg para los adultos. Las formas
10. apropiadas de dosificación unitaria, como grageas, pastillas, supositorios o ampollas, contienen de preferencia 10 a 200 mg de una materia activa conforme al invento. Asimismo entra en consideración el empleo de cantidades correspondientes de formas de aplicación no dosificadas en
15. unidades, como los jarabes.

- Las formas de dosificación unitarias para uso peroral contienen como materia activa, preferentemente, de
20. 1 a 90 % de un compuesto de la fórmula general I, de una sal etóxica de adición de ácido, una sal cuaternaria o un N-óxido de dicho compuesto. Para su preparación se combina la materia activa, por ejemplo, con vehículos sólidos en polvo, como lactosa, sacarosa, sorbita, manita; almidones como el almidón de patata, el almidón de maíz o la amilopectina; polvo de laminaria o polvo de pulpa cítrica; derivados de la celulosa o gomatinas, eventualmente con
25. adición de deslizantes, como estearato de magnesio o de calcio o polietilenglicoles (carbowaxes) de peso molecu-



lar apropiado, formando pastillas o núcleos de grageas. Estos últimos se recubren, por ejemplo, con soluciones de azúcar concentradas, que pueden contener además, por ejemplo, goma arábiga, talco y/o dióxido de titanio, o

5. con una laca disuelta en disolventes orgánicos de fácil volatilidad o en mezclas de tales disolventes. A estos recubrimientos pueden añadirse colorantes (por ejemplo, para caracterizar distintas dosis de materia activa).

Como formas unitarias de dosificación para

10. uso rectal entran en cuenta, por ejemplo, los supositorios, los cuales constan de una combinación de una materia activa, o una sal apropiada de ésta, con un soporte graso neutro, o también las cápsulas rectales de gelatina, que contienen una combinación de la materia activa, o de

15. una sal apropiada de ésta, con polietilenglicoles (carbowaxes) de peso molecular apropiado.

Las ampollas para administración parenteral (en particular, intramuscular) contienen preferentemente una sal soluble en agua de una materia activa en concentración, preferentemente, de 0,5 a 5 %, eventualmente junto

20. con estabilizadores y amortiguadores adecuados, en solución acuosa.

Las recetas que siguen tienen por objeto explicar más detalladamente la preparación de pastillas y

25. grageas:

- a) Se mezclan 1000 g de 1-(N,N-dimetilglicil)-
-11b-fenil-1,2,3,4,5-11b-hexahidro-7H-1,3-diacepino



- [2,1-a]isoindol-7-ona con 351,60 g de lactosa y 339,40 g de almidón de patata, se humedece la mezcla con una solución alcohólica de 20 g de ácido esteárico y se la granula pasándola por un tamiz.
5. Después de secar, se mezclan con ella 320 g de almidón de patata, 400 g de talco, 5,00 g de estearato de magnesio y 64 g de dióxido de silicio coloidal y se comprime la masa en 10.000 pastillas de 250 mg de peso y 100 mg de materia activa cada una, las
10. cuales pueden, si se quiere, proveerse de entallas de fraccionamiento para ajuste más fino de la dosificación.
- b)
15. A base de 250 g de 1-(N-metil-N-etilglicil)-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona, 175,90 g de lactosa y la solución alcohólica de 10 g de ácido esteárico se prepara un granulado que, después de secar, se mezcla con 56,60 g de dióxido de silicio coloidal, 165 g de talco, 20 g de almidón de patata y 2,50 g de estearato magnésico. Se presan con esta masa 10.000 núcleos de gragea y a continuación se recubren éstos con un jarabe concentrado
20. de 502,28 g de sacarosa cristalizada, 6 g de goma laca, 10 g de goma arábiga, 0,22 g de colorante y 1,5 g de dióxido de titanio y se seca. Las grageas
25. obtenidas pesan cada una 120 mg y contienen cada una 25 mg de materia activa.



Los ejemplos que siguen explican con más detalle la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I y de productos intermediarios que no se habían descrito hasta ahora; pero no pretenden limitar en absoluto la extensión del invento. Las temperaturas están expresadas en grados centígrados.

E J E M P L O 1

10. Se suspenden en 20 cc de dioxano 32,7 g de 1-cloroacetil-9b-fenil-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona (véase más abajo) y se trata la suspensión con 33 g de una solución acuosa al 41 % de dimetilamina, lo que hace que la temperatura suba de unos 20° hasta 40°. 15. Mientras se disuelve la materia de partida, se forman dos fases líquidas. Se agita el conjunto durante 15 minutos y a continuación se hace pasar por él vapor de agua hasta que se ha desvanecido el olor de amina. Con el enfriamiento cristaliza la 1-(N,N-dimetilglicil)-9b-fenil-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona. Se la separa por 20. succión a 20°. Después de una recristalización en 150 cc de agua y 150 cc de metanol, funde a 147-150°.

De manera análoga se prepara la 1-(N-etil-N-metilglicil)-9b-fenil-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona, de punto de fusión 120-123°.

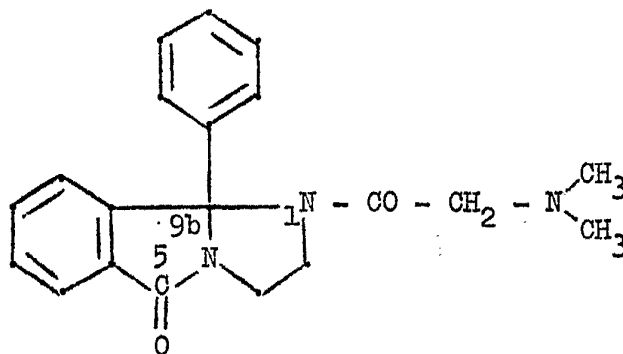
25. El compuesto 1-cloroacetílico requerido en este ejemplo se prepara, verbigracia, así:



- Se introducen 22,6 g de ácido o-benzoilbenzoico en 7,2 g de etilendiamina y se calienta la mezcla gradualmente hasta 140°, con lo que se destila el exceso de etilendiamina y el agua que se libera durante la reacción. Al cabo de dos horas de agitación a 140°, se deja enfriar la fusión y se la hace cristalizar por adición de un poco de benceno. Después de recrystalizar en benceno se obtiene la 9b-fenil-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]iscindol-5-ona pura, de punto de fusión 150-151°.
10. 25 g del producto anterior se hierven en reflujo durante 30 minutos con 34,2 g de anhídrido cloroacético en 100 cc de clorobenceno. Después de evaporación en vacío, se recrystaliza el residuo en acetato de etilo, lo que da la 1-cloroacetyl-9b-fenil-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]iscindol-5-ona, de punto de fusión 156-158°.

Fórmula estructural del primer producto final del Ejemplo 1:

20.





E J E M P L O 2

5. Se hierven en reflujo durante una hora 32,7 g de 1-cloroacetil-9b-fenil-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona (véase el Ejemplo 1, último párrafo) con 22 g de dietilamina al 100 % en 50 cc de dioxano. Con ello cristaliza parcialmente el cloruro de dietilamonio. Se hace pasar luego vapor de agua hasta que se han eliminado la amina sobrante y el dioxano, mientras
10. el producto bruto queda en forma de resina. Después del enfriamiento se añade lejía de sosa cáustica hasta reacción alcalina a la fenolftaleína y, con sacudimiento, se disuelve el producto de la reacción en 100 cc de éter. Se extrae la solución etérea, a unos 30°, con 30 cc de
15. ácido bromhídrico 2-n y se lava la solución ácida con 30 cc de éter fresco. Al enfriar hasta unos 5°, cristaliza el bromhidrato de 1-(N,N-dietilglicil)-9b-fenil-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona. Se disuelve éste en 100 cc de etanol anhidro y se le vuelve
20. a precipitar por adición de éter. Se obtiene así bromhidrato puro, de punto de fusión 225-229° (con descomposición).

De manera análoga se preparan:

25. a) el clorhidrato de 1-(N,N-dipropilglicil)-9b-fenil-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona, de punto de fusión 227-230°;



- b) el clorhidrato de 1-(N-metil-N-butilglicil)-9b-fenil-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isocindol-5-ona, de punto de fusión 204-206°;
5. c) el clorhidrato de 1-(N,N-dibutilglicil)-9b-fenil-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isocindol-5-ona, de punto de fusión 206-209°; y
- d) el clorhidrato de 1-(N,N-diisopropilglicil)-9b-fenil-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isocindol-5-ona, de punto de fusión 263-265° (con descomposición).
- 10.

EJEMPLO 3

15. Se suspenden con 50 cc de dioxano 32,7 g de 1-cloroacetil-9b-fenil-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo [2,1-a]isocindol-5-ona (véase el Ejemplo 1, párrafo final) y se trata la suspensión con 25,4 g de piperidina. La temperatura sube entonces espontáneamente hasta unos 75°. Se
20. la mantiene durante 10 minutos todavía a 85-90°, se deja enfriar y se añaden 200 cc de agua. Con ello, el producto bruto se precipita en forma de una masa resinosa. Se amasa ésta con abundancia de agua, se la disuelve finalmente en ácido clorhídrico diluido y se ajusta la solución a pH de
25. 4 y a volumen de 2 litros. Al instilar lejía diluida de sosa cáustica, vuelve a cristalizar la base libre. Se la disuelve otra vez en unos 90 cc de ácido clorhídrico 1-n



5. y se ajusta la solución a pH 4. Al cabo de algún tiempo precipita el clorhidrato de la 1-(piperidinoacetil)-9b-fenil-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona en forma cristalina. Después de separar por succión y de recrystalizar en etanol y éter, se obtiene clorhidrato puro, de punto de fusión 240-250° (con descomposición). La base libre funde a 96-99°.

10. De manera análoga se prepara la 1-(morfolinoacetil)-9b-fenil-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona, de punto de fusión 86-89° (en metanol).

E J E M P L O 4

15. Se suspenden en 50 cc de dioxano 34,1 g de 1-cloroacetil-10b-fenil-1,3,4,10b-tetrahidro-pirimido[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona (véase más abajo) y se trata la suspensión con 33 g de una solución acuosa al 41 % de dimetilamina, lo que hace que la temperatura suba de unos 20° a 40° y que se formen dos capas. Se calienta a 85-90° y se hace pasar luego vapor de agua por la mezcla reaccional, hasta que se ha eliminado toda la dimetilamina. Con el enfriamiento cristaliza la 1-(N,N-dimetilglicil)-10b-fenil-1,3,4,10b-tetrahidro-pirimido[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, que es separada por succión a 20°.

25. Después de una recrystalización en metanol/agua, se obtiene la base libre, de punto de fusión 172-175°.

De manera análoga se obtienen:



5. a) la 1-(morfolinoacetil)-10b-fenil-1,3,4,10b-tetrahidro-pirimido[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, de punto de fusión 169-172° (en metanol/agua);
- b) la 1-(piperidinoacetil)-10b-fenil-1,3,4,10b-tetrahidro-pirimido[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, de punto de fusión 182-185°;
10. c) la 1-(N,N-diethylglicil)-10b-fenil-1,3,4,10a-tetrahidro-pirimido[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, de punto de fusión 101-104°;
- d) la 1-(N-metil-N-etilglicil)-10b-(p-metoxifenil)-1,3,4,10b-tetrahidro-pirimido[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, de punto de fusión 120-123°;
15. e) la 1-(N,N-dimetilglicil)-10b-(p-metoxifenil)-1,3,4,10b-tetrahidro-pirimido[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, de punto de fusión 155-157°; y
20. f) la 1-(N,N-diethylglicil)-10b-(p-metoxifenil)-1,3,4,10b-tetrahidro-pirimido[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, de punto de fusión 122-124°.

Los compuestos 1-cloroacetílicos para la preparación de las materias finales anteriores pueden obtenerse así, por ejemplo:

25. Se calientan en el curso de una hora 22,6 g de ácido o-benzoilbenzoico y 8,9 g de 1,3-propandiamina



hasta 140° y se mantiene durante una hora esta temperatura. Después del enfriamiento, se recristaliza el producto bruto en unos 300 cc de acetato de etilo. Se obtiene así la 10b-fenil-1,3,4,10b-tetrahidro-pirimido[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, de punto de fusión 176-177°.

5.

26,4 g de este compuesto se calientan durante 30 minutos a 90-95° con 100 cc de dimetilformamida y 34,2 g de anhídrido cloroacético. Luego se trata la solución con agua en abundancia y se disuelve en benceno el producto

10.

bruto amorfo que se precipita. Se seca esta solución con sulfato sódico y se la concentra en vacío. El residuo se recristaliza en una mezcla de unos 40 cc de metanol y unos 40 cc de ciclohexano. Se obtiene la 1-cloroacetyl-10b-fenil-1,3,4,10b-tetrahidro-pirimido[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, de punto de fusión 157°.

15.

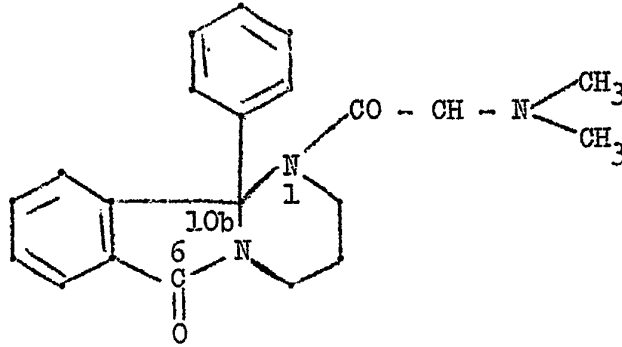
De manera análoga se obtiene, con empleo de ácido o-(p-anisoyl)-benzoico, la 10b-(p-metoxifenil)-1,3,4,10b-tetrahidro-pirimido[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, de punto de fusión 162-163°, y de ésta la 1-cloroacetyl-10b-(p-metoxifenil)-1,3,4,10b-tetrahidro-pirimido[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, de punto de fusión 135-138°.

20.

Fórmula estructural de la primera materia final del Ejemplo 4:



5.



10.

EJEMPLO 5

Se suspenden en 70 cc de dioxano 34,1 g de 1-cloroacetil-10b-fenil-1,3,4,10b-tetrahidro-pirimido[2,1-a] isoindol-6(2H)-ona (véase el Ejemplo 4, párrafo final) y se trata la suspensión con 30,0 g de 1-metilpiperacina. Se calienta en el curso de 30 minutos hasta 95-100° y se mantiene esta temperatura durante 15 minutos. Luego se trata la solución con lejía de sosa cáustica y el producto graso segregado, una vez frío, se disuelve con éter por sacudimiento repetido. Las soluciones etéreas se secan con sulfato sódico y luego se concentran.

El producto bruto, vidrioso, se recristaliza en unos 1500 cc de metilciclohexano. Se obtiene la 1-[(4-metil-1-piperazinil)-acetil]-10b-fenil-1,3,4,10b-tetrahidro-pirimido[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, de punto de fusión 135-137°.



EJEMPLO 6

5. Se suspenden en 40 cc de dioxano 35,5 g de 1-cloroacetil-11b-fenil-1,2,3,4,5,11b-hexahidro-7H-1,3-diacepino[2,1-a]isoindol-7-ona y se trata esta suspensión con 33 g de una solución acuosa al 41 % de dimetilamina. Se calienta en el curso de 30 minutos hasta 90° y luego se hace pasar vapor de agua por la solución, hasta que se ha eliminado toda la dimetilamina. El producto, que se precipita el principio en forma grasienta, cristaliza con el enfriamiento. Se le separa por filtración y se le recrystaliza, primeramente en metanol y luego en acetato de etilo. Se obtiene la 1-(N,N-dimetilglicil)-11b-fenil-1,2,3,4,5,11b-hexahidro-7H-1,3-diacepino[2,1-a]isoindol-7-ona, de punto de fusión 205-207°.
- 10.
15. De manera análoga se obtienen:
- a) la 1-(morfolinoacetil)-11b-fenil-1,2,3,4,5,11b-hexahidro-7H-1,3-diacepino[2,1-a]isoindol-7-ona, de punto de fusión 220-223° (en metanol);
20. b) la 1-(piperidinoacetil)-11b-fenil-1,2,3,4,5,11b-hexahidro-7H-1,3-diacepino[2,1-a]isoindol-7-ona, de punto de fusión 211-213° (en metanol);
- c) la 1-(N,N-diethylglicil)-11b-fenil-1,2,3,4,5,11b-hexahidro-7H-1,3-diacepino[2,1-a]isoindol-7-ona, de punto de fusión 135-141°; y
- 25.



d) la 1-(N-metil-N-etilglicil)-11b-fenil-1,2,3,4,5,11b-hexahidro-7H-1,3-diacepino[2,1-a]isoindol-7-ona, de punto de fusión 160-165°.

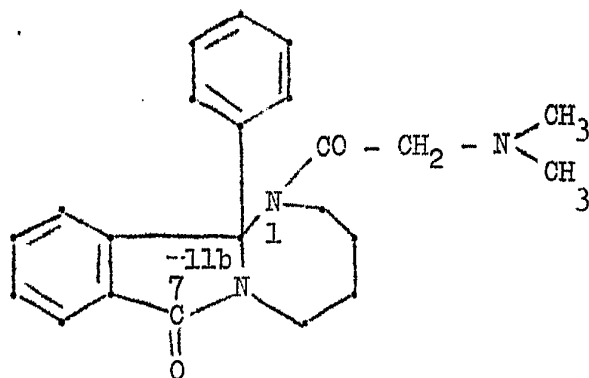
5. Para la preparación del compuesto 1-cloroacético de este ejemplo se calientan a 179°, en el curso de 2 horas, 22,6 g de ácido benzoilbenzoico y 10,1 g de 1,4-butandiamina con 100 g de o-diclorobenceno, lo que hace que se destile el agua de la reacción con un poco de o-diclorobenceno. Después de la evaporación en vacío, se recristaliza en benceno el residuo cristalino. Se obtiene la 11b-fenil-1,2,3,4,5,11b-hexahidro-7H-1,3-diacepino[2,1-a]isoindol-7-ona pura, de punto de fusión 180-181°.

15. 27,8 g de este compuesto se calientan durante 30 minutos a 90-95° con 34,2 g de anhídrido cloroacético en 100 cc de dimetilformamida. Luego se vierte la solución en 1000 cc de agua, se separa por succión el producto parcialmente cristalizado y se le recristaliza en metanol. Se obtiene la 1-cloroacetil-11b-fenil-1,2,3,4,5,11b-hexahidro-7H-1,3-diacepino[2,1-a]isoindol-7-ona, de punto de fusión 203-207°.

Fórmula estructural de la primera materia final del Ejemplo 6:



5.



EJEMPLO 7

10.

Se suspenden en 50 cc de dioxano 39,9 g de 1-(2-bromobutiril)-9b-fenil-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona (véase más abajo) y se trata esta suspensión con 34 g de una solución acuosa al 41 % de dimetilamina. Se hierve la mezcla en reflujo durante 15 minutos y luego se la exime de la dimetilamina sobrante por medio de vapor de agua. El producto bruto, precipitado en forma amorfa, se hace cristalizar por adición de un poco de metanol y a continuación se recrystaliza en metanol diluido. Se obtiene la 1-[2-(dimetilamino)-butiril]-9b-fenil-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona, de punto de fusión 142-144,5°.

15.

20.

De manera análoga se obtienen:

25.

- a) la 1-[2-(metil-etil-amino)-butiril]-9b-fenil-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona, de punto de fusión 108-112°, y



b) la 1-(2-morfolino-butiril)-9b-fenil-1,2,3,9b-tetrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona, de punto de fusión 120-122°.

5. Para la preparación del compuesto 1-(2-bromobutirílico) se hierven en reflujo durante una hora 25 g. de 9b-fenil-1,2,3,9b-tetrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona (véase el último párrafo del Ejemplo 1) y 18,5 g. de cloruro de 2-bromobutirilo en 100 cc de clorobenceno. Se lava varias veces con agua la solución reaccional, se 10. la seca con sulfato sódico y se concentra en vacío. El residuo se recristaliza dos veces en metanol. Se obtiene 1-(2-bromobutiril)-9b-fenil-1,2,3,9b-tetrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona, de punto de fusión 161-164°.

15. EJEMPLO 8

Se suspenden en 65 cc de dioxano 39,9 g de 1-(2-bromobutiril)-9b-fenil-1,2,3,9b-tetrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona (véase el Ejemplo 7, párrafo 20. final) y se hierve esta suspensión en reflujo con 22 g de dietilamina durante una hora. Se vierte la solución en 500 cc de agua y el producto bruto que se precipita en forma amorfa se disuelve en éter. Se concentra la solución etérea hasta unos 50 cc y se la deja reposar, lo que 25. hace que se segregue como producto secundario un poco de 1-crotonil-9b-fenil-1,2,3,9b-tetrahydro-5H-imidazo[2,1-a]



isoindol-5-ona.

5. Se concentra la solución etérea filtrada, se disuelve el residuo en ácido bromhídrico 2-n y se enfría hasta 0°. Cristaliza así el bromhidrato de 1-(2-dietilamino-butiril)-9b-fenil-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazó[2,1-a]isoindol-5-ona. Después de recrystalizar en etanol/éter, se obtiene bromhidrato puro, de punto de fusión 223-225° (con descomposición).

10. E J E M P L O 9

15. Se suspenden en 50 cc de dioxano 38,5 g de 1-(2-bromopropionil)-9b-fenil-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona (punto de fusión, 157-159°; preparación análoga al procedimiento que se ha descrito en el párrafo final del Ejemplo 7) y se trata esta suspensión con 34 g de una solución acuosa al 41 % de dimetilamina. Se hierve la mezcla en reflujo durante 20 minutos, se la diluye, después del enfriamiento, con 500 cc de éter, se lava con agua y, una vez separadas las lavazas, se la
20. seca con sulfato sódico y se la concentra en vacío. El producto bruto cristaliza al triturar con éter fresco. Después de la recrystalización en mezcla de acetato de etilo y hexano, se obtiene la 1-(N,N-dimetilalanil)-9b-fenil-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona, de
25. punto de fusión 139-141°.



De manera análoga se preparan:

5. a) la 1-(N-metil-N-tilalanil)-9b-fenil-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona, de punto de fusión 150-151°; y
- b) el clorhidrato de 1-(N,N-dietilalanil)-9b-fenil-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona, de punto de fusión 205-215° (con descomposición).

10.

E J E M P L O 10

15. Se suspenden en 40 cc de dioxano 36,1 g de 1-cloroacetil-9b-(p-clorofenil)-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona (punto de fusión, 163-165,5°; véase más abajo) y, después de añadir 34 g de una solución de dimetilamina acuosa al 41 %, se hierve en reflujo durante 15 minutos. Después del enfriamiento se diluye con éter y se lava con agua. Se seca la solución etérea con sulfato sódico y se la concentra en vacío. El producto

20. bruto, meloso, que se obtiene se disuelve en éter anhidro y se convierte en el clorhidrato por introducción de cloruro de hidrógeno. El clorhidrato se recristaliza en una mezcla de etanol y éter. Se obtiene el clorhidrato de

25. 1-(N,N-dimetilglicil)-9b-(p-clorofenil)-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona (punto de descomposición, alrededor de 255°).



De manera análoga se preparan:

5. a) el clorhidrato de 1-(N,N-diethylglicil)-9b-(p-clorofenil)-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona, de punto de fusión 225-232° (con descomposición); y
10. b) el clorhidrato de 1-(N-metil-N-etilglicil)-9b-(p-clorofenil)-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona, de punto de fusión 213-220° (con descomposición).

15. El compuesto 1-cloroacetílico necesario para este ejemplo se prepara por procedimiento análogo al descrito en el párrafo final del Ejemplo 1, partiendo de ácido o-(p-clorobenzoil)-benzoico y pasando por la 9b-(p-clorofenil)-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona, de punto de fusión 166-168°.

E J E M P L O 11

20. Se hierven en reflujo durante 15 minutos 35,6 g de 1-cloroacetil-9b-(p-metoxifenil)-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona (no cristaliza; véase más abajo) con 40 cc de dioxano y 34 g de una solución de dimetilamina acuosa al 41 %. Después del enfriamiento, se
25. diluc con éter la solución reaccional, se la lava con agua y se la evapora hasta sequedad. El residuo, meloso,



se disuelve en 500 cc de éter anhidro y luego se introduce cloruro de hidrógeno hasta saturación. Cristaliza inmediatamente el clorhidrato de 1-(N,N-dimetilglicil)-9b-(p-metoxifenil)-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona. Se le recrystaliza en una mezcla de etanol y éter. Punto de fusión, 240-243° (con descomposición).

De manera análoga se preparan:

10. a) el clorhidrato de 1-(N-metil-N-etilglicil)-9b-(p-metoxifenil)-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona, de punto de fusión 225-228° (con descomposición);
15. b) el clorhidrato de 1-(N,N-dietilglicil)-9b-(p-metoxifenil)-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo [2,1-a]isoindol-5-ona, de punto de fusión 210-220° (con descomposición);
20. c) el clorhidrato de 1-(N,N-dimetilglicil)-9b-(p-metoxifenil)-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo [2,1-a]isoindol-5-ona, de punto de fusión 225-230° (con descomposición);
25. d) el clorhidrato de 1-(N-metil-N-etilglicil)-9b-(p-metoxifenil)-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo [2,1-a]isoindol-5-ona, de punto de fusión 230° (con descomposición); y
- e) el clorhidrato de 1-(N,N-dietilglicil)-9b-(p-



etoxifenil)-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo
[2,1-a]isoindol-5-ona, de punto de fusión
220° (con descomposición).

5. Las materias de partida para la preparación de los compuestos que aquí se han citado se obtienen de manera análoga a la sucesión reaccional descrita en el párrafo final del Ejemplo 1, partiendo de ácido o-(p-anil-soil)-benzoico, o respectivamente de ácido o-(p-etoxiben-zoil)-benzoico, y etilendiamina y pasando por la 9b-(p-metoxifenil)-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]iso-indol-5-ona, de punto de fusión 160-161°, o respectiva-mente la 9b-(p-etoxifenil)-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imida-zo[2,1-a]isoindol-5-ona, de punto de fusión 158-159°. La 1-cloroacetil-9b-(p-etoxifenil)-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-15. imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona, como materia inmediata de partida para los compuestos reseñados en c), d) y e), funde a 132-135°.

20. E J E M P L O 12

25. Se disuelven en 40 cc de dioxano 35,5 g de 1-cloroacetil-9b-(3,4-xilil)-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona, y después de añadir 34 g de una solución acuosa al 41 % de dietilamina, se hierve la solución en reflujo durante 15 minutos. Después del en-friamiento, se diluye con 100 cc de éter y se lava la so-



lución con agua. Cristaliza entonces la 1-(N,N-dimetilglicil)-9b-(3,4-xilil)-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona, de punto de fusión 157-160° (en etanol).

5. De manera análoga se preparan:

a) el clorhidrato de 1-(N-metil-N-etilglicil)-9b-(3,4-xilil)-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona, de punto de fusión 230-235° (con descomposición); y

10.

b) el clorhidrato de 1-(N,N-dietilglicil)-9b-(3,4-xilil)-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona, de punto de fusión 230-235° (con descomposición).

15.

El compuesto 1-cloroacetílico necesario como materia de partida se prepara de manera análoga a la sucesión reaccional que se ha descrito en el Ejemplo 1, partiendo de ácido o-(3,4-xiloil)-benzoico y etilendiamina y pasando por la 9b-(3,4-xilil)-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona, de punto de fusión 149-152°.

20.

E J E M P L O 13

Se disuelven en 25 cc de dioxano 34,1 g de 1-cloroacetil-10b-fenil-1,3,4,10b-tetrahidro-pirimido[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona (véase el Ejemplo 4, párrafo final) y

25.



- se trata la solución con 22,5 g de 2-metilaminoetanol. Se calienta durante 15 minutos a 90-100° y luego se concentra en vacío. El residuo amorfo se lava con agua y se disuelve en acetato de etilo. Se seca la solución con sulfato sódico y se la concentra. El producto bruto, que cristaliza lentamente, se recrystaliza en primer lugar en acetato de etilo y luego en una mezcla de benceno y hexano. Se obtiene la 1-[N-(2-hidroxi-etil)-N-metilglicil]-10b-fenil-1,3,4,10b-tetrahidro-pirimido[2,1-a]iscindol-6(2H)-ona, de punto de fusión 114-117°.
- 5.
- 10.

E J E M P L O 14

- Se calientan a 100°, con 40,5 g de N-etil-bencilamina y 40 cc de dioxano, 32,7 g de 1-cloroacetil-9b-fenil-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]iscindol-5-ona (para la preparación, véase el Ejemplo 1). Al cabo de 15 minutos se deja enfriar y se sacude la mezcla con 20 cc de agua y 300 cc de éter. De la capa etérea cristaliza, con la concentración, la 1-(N-etil-N-bencilglicil)-9b-fenil-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]iscindol-5-ona, de punto de fusión 126-128° (en acetato de etilo y hexano).
- 15.
- 20.

De manera análoga se preparan:

25. a) la 1-(N-metil-N-bencilglicil)-9b-fenil-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]iscindol-5-ona, de



- punto de fusión 157-159°;
5. b) la 1-[N-etil-N-(p-clorobencil)-glicil]-9b-fenil-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona;
- c) la 1-[N-metil-N-(p-clorobencil)-glicil]-9b-fenil-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona, de punto de fusión 112-115°;
10. d) la 1-[N-metil-N-(p-metoxibencil)-glicil]-9b-fenil-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona, de punto de fusión 117-120°;
- e) el clorhidrato de 1-[N-etil-N-(p-metoxibencil)-glicil]-9b-fenil-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona, de punto de fusión 254° (con descomposición);
15. f) la 1-(N-propil-N-bencilglicil)-9b-fenil-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona, de punto de fusión 117-119°;
20. g) la 1-(N-etil-N-bencilglicil)-9b-(p-clorofenil)-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona, de punto de fusión 95-100°;
25. h) el clorhidrato de 1-(N-metil-N-bencilglicil)-9b-(3,4-dimetoxifenil)-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-



- imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona, de punto de fusión 193-195° (con descomposición);
5. i) el clorhidrato de 1-(N-etil-N-bencilglicil)-9b-(3,4-dimetoxifenil)-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo [2,1-a]isoindol-5-ona, de punto de fusión 223-225° (con descomposición);
10. k) el clorhidrato de 1-[N-metil-N-(p-metoxibencil)-glicil]-9b-(3,4-dimetoxifenil)-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona, de punto de fusión 218-220° (con descomposición);
15. l) el clorhidrato de 1-[N-etil-N-(p-metoxibencil)-glicil]-9b-(3,4-dimetoxifenil)-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona, de punto de fusión 179-180°;
20. m) el clorhidrato de 1-[N-metil-N-(p-clorobencil)-glicil]-9b-(3,4-dimetoxifenil)-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona, de punto de fusión 197-198°;
20. n) el clorhidrato de 1-[N-etil-N-(3,4-dimetoxibencil)-glicil]-9b-(3,4-dimetoxifenil)-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona;
25. o) el clorhidrato de 1-(N-propil-N-bencilglicil)-9b-(3,4-dimetoxifenil)-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-



- imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona, de punto de fusión 230-232° (con descomposición);
5. p) el clorhidrato de 1-[N-metil-N-(3,4-dimetoxibencil)-glicil]-9b-(3,4-dimetoxifenil)-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona;
- q) el clorhidrato de 1-[N-etil-N-(3,4-metilendioxibencil)-glicil]-9b-(3,4-dimetoxifenil)-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona;
10. r) el clorhidrato de 1-(N-etil-N-bencilalanil)-9b-fenil-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]-isoindol-5-ona, de punto de fusión 196-198°;
- s) la 1-[N-etil-N-(3,4-dimetoxibencil)-glicil]-9b-fenil-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona;
15. t) la 1-[N-metil-N-(p-metoxibencil)-glicil]-9b-(p-metoxifenil)-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona, de punto de fusión 130-131°; y
20. u) el clorhidrato de 1-[N-metil-N-(3,4-metilendioxibencil)-9b-(3,4-dimetoxifenil)-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona, de punto de fusión 192-193°.
- 25.



E J E M P L O 15

5. Se disuelven en 40 cc de dioxano 34,0 g de 1-cloroacetil-10b-fenil-1,3,4,10b-tetrahidro-pirimido-
[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona (para la preparación, véase el Ejemplo 4) y se calienta esta solución a 100° con 36,3 g de N-metil-bencilamina, durante 10 minutos. Después del enfriamiento se la sacude con 20 cc de agua y 300 cc de éter. De la fase etérea se aísla, al concentrar, la 1-(N-metil-N-bencil-glicil)-10b-fenil-1,3,4,10b-tetrahidro-
10. pirimido[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, de punto de fusión 126-127,5° (en acetato de etilo y hexano).

De manera análoga se prepara:
15. la 1-(N-etil-N-bencilglicil)-10b-fenil-1,3,4,10b-tetrahidro-pirimido[2,1-a]iscindol-6(2H)-ona, de punto de fusión 141-144°.

E J E M P L O 16

20. a) Se disuelven en 500 cc de acetato de etilo 33,5 g de 1-(N,N-dimetilglicil)-9b-fenil-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona (preparada según el Ejemplo 1) y se trata esta solución con 100 g de yoduro de metilo, a la temperatura ambiente. La sal amónica cuaternaria se precipita inmediatamente en forma oleosa
25. y cristaliza al ser lavada con hexano; punto de fusión, 233°, con descomposición.



b) Se obtiene el metocloruro haciendo reaccionar 32,7 g de 1-cloroacetil-9b-fenil-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona con una solución de 50 cc de trimetilamina en 500 cc de éter.

5.

E J E M P L O 17

Se disuelven en 50 cc de dioxano 34,1 g de 1-cloroacetil-10b-fenil-1,3,4,10b-tetrahidro-pirimido[2,1-a]isoindol-6-(2H)-ona y se calienta esta solución a 90° con 36 g de N-metil-dietanolamina, durante una hora. Después del enfriamiento se precipita el producto bruto con éter de petróleo y se le recristaliza en alcohol. Se obtiene así el metocloruro de 1-(N,N-bishidroxietil-glicil)-10b-fenil-1,3,4,10b-tetrahidro-pirimido[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, de punto de descomposición 200°.

10.

15.

E J E M P L O 18

Se disuelven en 250 cc de etanol 36,3 g de 1-(N,N-dietilglicil)-9b-fenil-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona (véase el Ejemplo 1) y se trata esta solución con 12 cc de una solución acuosa al 28 % de peróxido de hidrógeno. Se hierve la mezcla en reflujo durante 2 horas. Al concentrar con precaución, cristaliza el N-óxido.

20.

25.



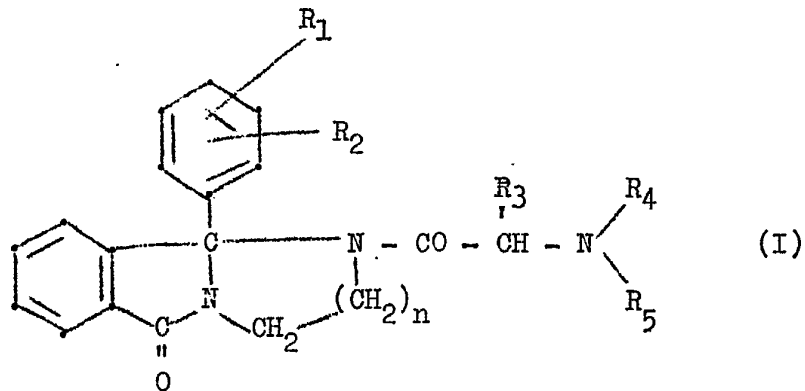
N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente suiza núm. 13013/65 del 21 de Septiembre de 1.965.

5.

1.- Procedimiento para la preparación de nuevos compuestos heterocíclicos condensados, de la fórmula general I

10.



15.

en la que

20.

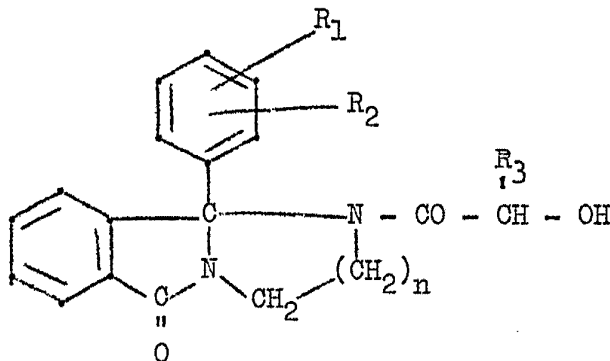
R_1 y R_2 significan cada uno átomos de hidrógeno, grupos alquílicos o alcoílicos inferiores o átomos de halógeno,

R_3 significa un átomo de hidrógeno o un grupo al-



- quílico inferior,
5. R_4 y R_5 significan cada uno grupos alquílicos inferiores, hidroxialquílicos o bencílicos, de los que uno puede estar substituido en el núcleo bencílico por un total de dos, a lo sumo, de los grupos siguientes: alquilo inferior y/o alcóxilo, hidróxilo, halógeno, o por el grupo metilendioxilo, o bien
10. R_4 y R_5 , junto con el átomo de nitrógeno adyacente, significan el radical piperidínico, 1-pirrolidinílico, morfolínico, 4-metil-1-piperacínico, tetrahidroisoquinolin-1-ílico o tetrahidroisindolin-2-ílico y
- n significa 1, 2 ó 3,
15. y de sus sales de adición de ácido, sus sales cuaternarias y sus N-óxidos, caracterizado por hacerse reaccionar un éster reaccionable de un compuesto de la fórmula general II

20.



25.



en la que

R_1 , R_2 , R_3 y n tienen el significado expuesto en la fórmula I, con un compuesto de la fórmula general III

5.



en la que

10.

R_4 y R_5 , independientemente uno de otro, o junto con el átomo de nitrógeno adyacente, tienen el significado expuesto en la fórmula I,

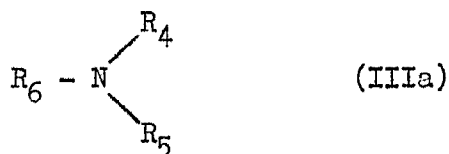
en presencia de un agente aceptor de ácido, y, si se quiere, por transformarse el compuesto obtenido, de la fórmula general I,

15.

en una sal con un ácido inorgánico u orgánico, en una sal amónica cuaternaria o en el N-óxido.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de sales de adición de ácido y sales cuaternarias de compuestos de la fórmula general I, caracterizado por hacerse reaccionar un éster reaccionable de la fórmula general II con un compuesto de la fórmula general IIIa

25.





en la que

- R_4 y R_5 , independientemente uno de otro, o junto con el átomo de nitrógeno adyacente, tienen el significado expuesto en la fórmula I, mientras que
5. R_6 significa hidrógeno o un radical con la definición de R_4

3.- Procedimiento para la preparación de nuevos compuestos heterocíclicos condensados.

10. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 40 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 20 de Septiembre de 1.966

p. a.

JAIMÉ ISERN

Firmado: JOSÉ RODRIGUÉZ