

Case AHP 4253/4286/4331/4343



352505

352505

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

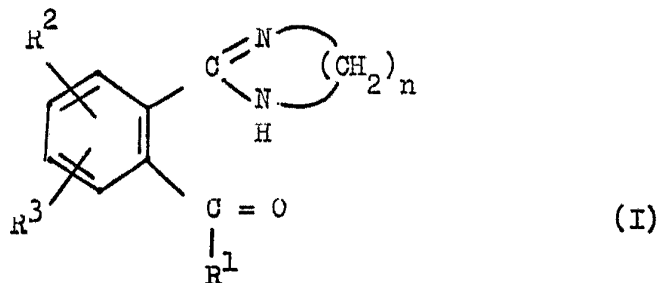
por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN COMPUESTO DE FENIL-CARBONILO" a favor de la firma estadounidense AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION residente en NUEVA YORK 17, (EE.UU). Third Avenue 685.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevos compuestos de tetrahidropirimidinil- e imidazolinil-fenilcarbonilo, a procedimientos para prepararlos y a composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos.

5. Este invento proporciona nuevos compuestos de tetrahidropirimidilfenil-carbonilo e imidazolinilfenil-carbonilo, de la fórmula general;



5.

10.

15.

donde R^1 es hidrógeno, alquilo inferior, fenilo, fenalquilo(inferior), monohalofenilo, dihalofenilo, mono-alquilo(inferior)-fenilo, di-alquilo(inferior)-fenilo, tri-fluorometilfenilo, mono-alcoxilo(inferior)-fenilo, di-alcoxilo(inferior)-fenilo, aminofenilo, tienilo, piridilo, furilo, naftilo o tetrahidro-2-naftilo; R^2 y R^3 son iguales y representan hidrógeno, halógeno, alquilo inferior o alcoxilo inferior, o bien R^2 es hidrógeno, alquilo inferior o alcoxilo inferior; n es igual a 2 o 3; y la expresión "inferior" significa que el radical contiene a lo sumo 6, y preferentemente a lo sumo 4, átomos de carbono, y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

20.

Cuando n es 3, los nuevos compuestos de la fórmula general (I) se llaman "compuestos de tetrahidropirimidinil-fenil-carbonilo". Ejemplos de ellos son la 4'-cloro-2-

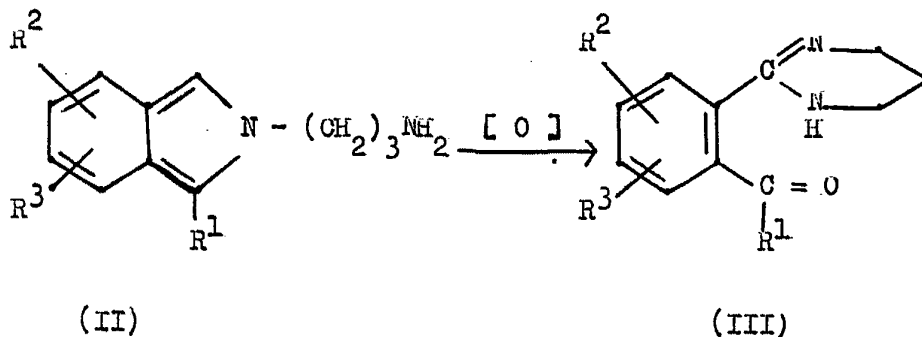


5. -(3,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)-benzofenona, la 2'-(3,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)-2-fenilacetofenona y la 2-furil-2-(3,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)-fenil-cetona. En alternativa, cuando n es 2, los compuestos de la fórmula general (I) se llaman "compuestos de imidazolinilfenil-carbonilo". Ejemplos de ellos son la 4'-cloro-2-(2-imidazolin-2-il)-benzofenona y la 2-(2-imidazolin-2-il)-4'-metilbenzofenona.

10. Los compuestos de la fórmula general (I) manifiestan actividad farmacéutica y/o son intermediarios en la preparación de compuestos semejantes. Por ejemplo, los compuestos en los que n es 3 despliegan por lo general actividad antidepresora y/o diurética, mientras que los compuestos en los que n es 2 despliegan por lo general actividad antidepresora y/o anoréxica.

15. Los compuestos de la fórmula general (I) pueden prepararse por métodos apropiados, tales como los que se indican a continuación, y debe entenderse que el método más preferido dependerá del compuesto particular que haya de prepararse.

20. Un procedimiento para preparar los nuevos compuestos de tetrahidropirimidinil-fenil-carbonilo de la fórmula general (I) consiste en oxidar un 2-(3-aminopropil)-isoindol de la fórmula general (II), como se ilustra en el esquema reaccional siguientes:



10. donde R^1 , R^2 y R^3 tienen el mismo significado que antes. Pueden usarse diversos procedimientos de oxidación conocidos en la práctica. Por ejemplo, el 2-(3-aminopropil)-isoin-
dol particular (II) puede disolverse en un disolvente apro-
piado (por ejemplo, un alcohol) y purgarse con oxígeno o
aire hasta que la oxidación sea completa. Alternativamen-
te, la oxidación puede llevarse a cabo poniendo en contac-
to la solución de 2-(3-aminopropil)-isoin-
dol con un agente oxidante (como el dicromato potásico, el clorato potásico
o el permanganato potásico).

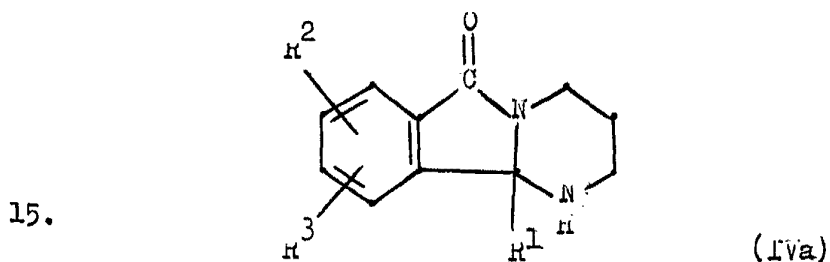
20. Una vez terminada la oxidación, puede separarse el
producto por los métodos corrientes de recuperación, ta-
les como concentración, filtración y cristalización. El
compuesto de tetrahidropirimidinil-fenil-carbonilo (II)
puede luego recristalizarse en un disolvente apropiado, como
la dimetilformamida y la dimetilacetamida.

Ejemplos de compuestos preferido para preparar



- según este procedimiento son los compuestos en los que R^1 es fenilo, halofenilo (por ejemplo, cloro- o bromo-fenilo), toliilo, alquilo inferior (por ejemplo, n-butilo), hidrógeno, dihalofenilo (por ejemplo, dibromo- o dicloro-fenilo), tetrahidronaftilo, trifluorometilfenilo, furilo o bencilo; y R^2 y R^3 son ambos hidrógeno, halógeno (por ejemplo, bromo o cloro) o metoxilo, o bien R^2 es hidrógeno y R^3 es halógeno (por ejemplo, cloro, bromo o yodo), metilo o metoxilo.
- 5.

- Los materiales de partida de la fórmula general (II) son compuestos nuevos y pueden prepararse por reducción de una 1,2,3,4,6,10b-hexahidropirimidaiscindolona de la fórmula general
- 10.

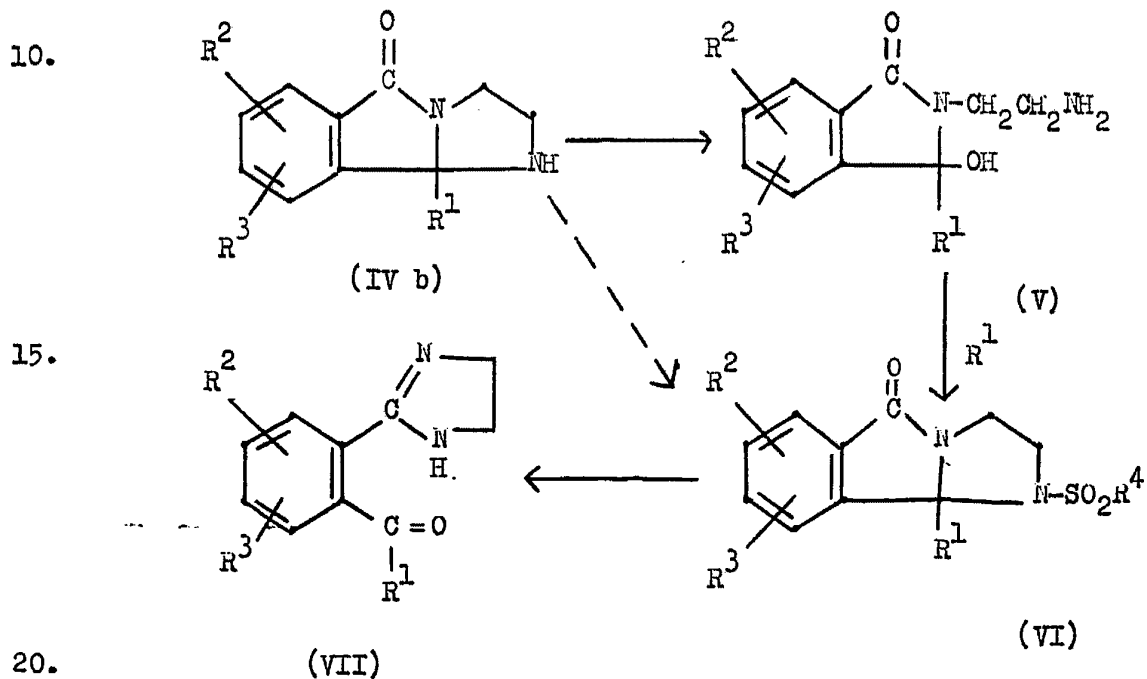


- (donde R^1 , R^2 y R^3 tienen el mismo significado que se ha expuesto antes) con un agente reductor relativamente suave, por ejemplo hidruro de litio-aluminio, para obtener un compuesto respectivo de la fórmula general (III). No debe usarse un agente reductor demasiado fuerte, pues de otro modo los compuestos de la fórmula general (I) pueden reducirse todavía más, por ejemplo con carbón paladiado a las co-
- 20.



respondientes isoindolinas.

Un procedimiento para la preparación de los nuevos compuestos de imidazolinil-fenil-carbonilo consiste en hidrolizar una 1-sulfoniltetrahydro-imidazoindol-5-ona de la fórmula general (VI) que se indica a continuación. Este compuesto puede prepararse a partir de una tetrahydroimidazoisoindolina por tratamiento con un ácido mineral, seguido por sulfonación. El esquema reaccional completo es el siguiente:



(donde R^1 , R^2 y R^3 tienen la definición que se ha dado al tratar la fórmula general (I), con la salvedad de que R^1 no puede ser hidrógeno; y R^4 es arilo o alquilo, por ejemplo:



- alquilo inferior, fenilo, monohalofenilo, dihalofenilo, mono-alquilo(inferior)-fenilo, di-alquilo(inferior)-fenilo y alcoxifenilo). La reordenación de una tetrahydroimidazoisindolona de la fórmula (IV-b) puede efectuarse poniendo en contacto el compuesto particular con un ácido mineral. Esta reacción puede acelerarse mediante calentamiento y agitación de la mezcla reaccional hasta que sea completa la precipitación de una sal de adición de ácido, de la fórmula general (V), de 2-(aminoetil)-3-hidroxitftalimidina. La ftalimidina puede separarse por filtración o decantación y, o bien recristalizarse en un disolvente apropiado (como agua, un alcohol inferior o dioxano), o bien mezclarse directamente con una cantidad esencialmente equimolar de un cloruro de alquil-sulfonilo (por ejemplo, en piridina). Es aconsejable calentar luego la mezcla reaccional a temperatura de 80°C a 115°C por un período de 2 horas a 10 horas. De preferencia, esta reacción se efectúa a la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional por un período de unas 2 horas. Una vez terminada la reacción anterior, el producto, de la fórmula general (VI), puede recuperarse por los procedimientos usuales de aislamiento.
5.
10.
15.
20.

25. La sulfonil-tetrahydroimidazoisindolona (VI) preparada antes se hidroliza, de preferencia, por mezcla con ácido sulfúrico al 80 a 100%. El producto de esta hidró-



5. lisis es un compuesto de imidazolinil-fenil-carbonilo, de la fórmula general (VII), y puede recuperarse por medios convencionales, como neutralización y recristalización en un disolvente orgánico apropiado (por ejemplo, un alcohol inferior, dioxano, dimetilformamida o dimetilacetamida).

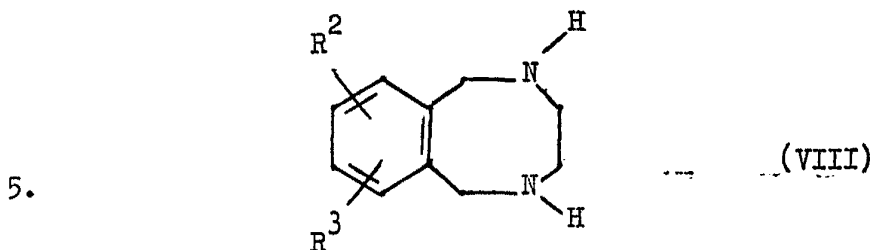
Las tetrahidroimidazoisoindolonas de la fórmula general (IV) empleadas como materiales de partida en este procedimiento son compuestos conocidos, que se describen y reivindican en nuestra patente inglesa N^o 1,059,175.

10. Ejemplos de compuestos preferidos para preparar según este procedimiento son los compuestos en los que R¹ es fenilo, halofenilo (por ejemplo, cloro-, bromo- o yodofenilo), dihalofenilo (por ejemplo, diyodofenilo), alquilo inferior (por ejemplo, metilo o isopropilo), alcoxilo inferior-fenilo (por ejemplo, propoxifenilo), do-alcoxilo inferior-fenilo (por ejemplo, dietoxifenilo), alquilo inferior-fenilo (por ejemplo, tolilo, xililo o hexilfenilo), bencilo, tienilo o piridilo; y R² y R³ son ambos hidrógenos metilo o alcoxilo inferior (por ejemplo, propoxilo), o bien R² es hidrógeno y R³ es halógeno (por ejemplo, flúor o cloro), alquilo inferior (por ejemplo, metilo, propilo o pentilo) o alcoxilo inferior (por ejemplo, metoxilo o butoxilo).
- 15.
- 20.

Los compuestos de imidazolinil-fenil-carbonilo



pueden prepararse también por oxidación de una hexahidrobenzodiazocina de la fórmula general



donde R^1 , R^2 y R^3 tienen el significado que se ha expuesto al tratar de la fórmula general (I), con la salvedad de que R^1 no es hidrógeno.

10. Los materiales de partida de la fórmula general (VIII) y su preparación se describen y reivindican en nuestra patente inglesa N^o 1,059,174.

15. La oxidación de estos materiales de partida se efectúa de preferencia poniendo en contacto un compuesto de esta índole con un agente oxidante, en un disolvente inerte para la reacción, con ventaja a temperatura de 20°C a 60°C y por un período, por ejemplo, de media hora a unas cuatro horas. Más preferiblemente, esta reacción se efectúa poniendo en contacto una solución acuosa de la
20. hexahidrobenzodiazocina con una solución de permanganato potásico, a la temperatura ambiente, por cosa de una hora.

En esta reacción pueden emplearse otros agentes

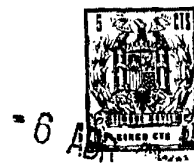


- oxidantes y disolventes inertes para la reacción que son conocidos y apropiado. En este aspecto, pueden obtenerse excelentes resultados con el dicromato potásico y el clorato potásico. El disolvente empleado debe ser un disolvente que disuelva la hexahidrobendodiazocina y que no dificulte la reacción de oxidación, como agua, acetona y metiletiletetona.
- 5.

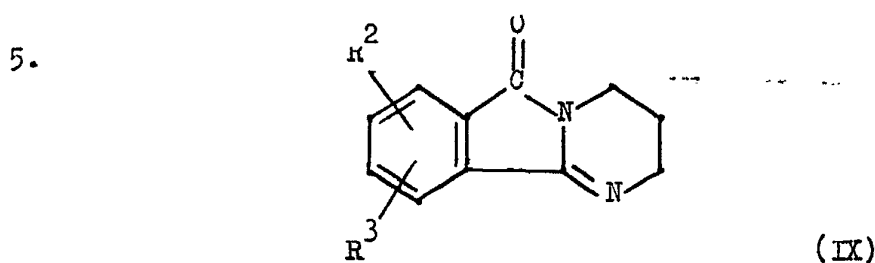
- Una vez terminada la reacción de oxidación, el respectivo imidazolinil-fenil-carbonilo puede separarse y recuperarse por métodos rutinarios, por ejemplo precipitando el producto mediante adición de una base y separándolo luego por filtración.
- 10.

- Compuestos preferidos que pueden prepararse por este procedimiento son los compuestos en los que R^1 es fenilo, halofenilo (por ejemplo, clorofenilo o bromofenilo), dihalofenilo (por ejemplo, diclorofenilo o dibromofenilo), bencilo, fenetilo, alcoxilo inferior-fenilo (por ejemplo, metoxifenilo o etoxifenilo), dimetoxifenilo, tienilo, furi-
lo, piridilo, alquilo inferior-fenilo (por ejemplo, tolilo o etil-fenilo), etilo, trifluorometilfenilo o tetrahidrofenilo; y R^2 y R^3 son ambos hidrógeno, halógeno (por ejemplo, cloro o bromo), metilo o metoxilo, o bien R^2 es hidrógeno y R^3 es metilo, un átomo de halógeno o metilamino.
- 15.
- 20.

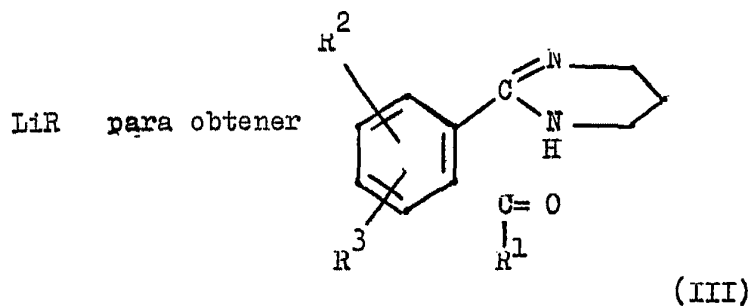
Los compuestos de tetrahidropirimidinil-fenil-car-



bonilo, y particularmente aquellos en los que R^2 y R^3 son ambos hidrógeno, pueden prepararse por reacción de una 2,3,4,6-tetrahidropirimido/2,1-a/iscindol-6-ona de la fórmula general



(donde R^2 y R^3 tienen el mismo significado que se ha expuesto al tratar de la fórmula I) con un compuesto de litio de la fórmula general



15. donde R es hidruro de aluminio, alquilo inferior, fenilo, fen-alquilo(inferior), monohalofenilo, dihalofenilo, mono-alquilo(inferior)-fenilo, di-alquilo(inferior)-fenilo, trifluorometilfenilo, mono-alcoxilo(inferior)-fenilo,

20. di-alcoxilo(inferior)-fenilo, tienilo, piridilo, furilo,



naftilo y tetrahidro-2-naftilo, mientras que R^1 tiene el significado que se ha expuesto al tratar de la fórmula general (I). La reacción se efectúa preferentemente por mezcla de la 2,3,4,6-tetrahidro-pirimido/2,1-a/isoindol-6-ona de la fórmula general (IX) con un compuesto de litio apropiado, en un disolvente orgánico anhidro, inerte, para la reacción, en una gama de temperatura, por ejemplo, de 30°C a 140°C y por un período de una a veinte horas. Más preferentemente, esta reacción se efectúa en éter anhidro, a la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional y por un período de unas dos horas.

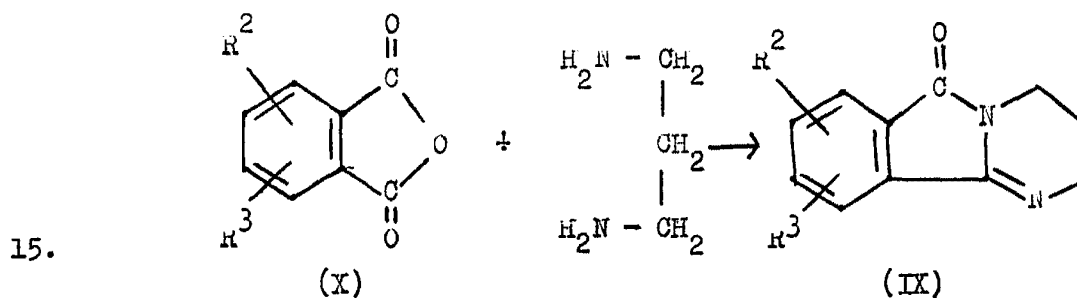
Una vez terminada la reacción, el exceso de compuesto de litio puede hidrolizarse por adición de agua, y el producto, un compuesto de tetrahidropirimidinil-fenil-carbonilo, se obtiene por los procedimientos de recuperación ordinarios. Por ejemplo, puede separarse la fase orgánica y evaporarse hasta sequedad. El residuo contiene el producto final, que puede ser recristalizado en un disolvente apropiado, como la dimetilformamida o la dimetilacetamida.

Esta reacción es particularmente apta para compuestos en los que R^1 es hidrógeno, fenilo, piridilo, furilo, tienilo, alquilo inferior (por ejemplo, metilo, n-butilo, 2,2-dimetilpropilo o n-hexilo), alquilo inferior-fe-



5. nilo (por ejemplo, n-butilfenilo), di-alquilo inferior-fenilo (por ejemplo, xililo o metilbutilfenilo), halofenilo (por ejemplo, cloro o bromo-fenilo), dihalofenilo (por ejemplo, diclorofenilo), trifluorometilfenilo, dimetoxifenilo o tetrahidronaftilo, mientras que R^2 y R^3 son hidrógeno.

10. Los materiales de partida de la fórmula general (IX) para este procedimiento son compuestos nuevos y pueden prepararse por condensación de un ácido ftálico de la fórmula (X) o un derivado reactivo del mismo, como el anhídrido, con 1,3-diaminopropano, según se muestra a continuación:



donde R^2 y R^3 tienen el mismo significado que se ha expuesto al tratar de la fórmula (I) y ambos son, de preferencia, hidrógeno.

20. Esta reacción de condensación se efectúa preferentemente por mezcla del anhídrido ftálico con el 1,3-diaminopropano en un disolvente orgánico no reactivo, a



temperatura en la gama de 60°C a 140°C y por un período de 10 a 48 horas. Esta reacción se efectua con ventaja en un aparato provisto de separador de agua, a la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional y por unas 18 horas.

5. Una vez terminada la reacción de condensación, la 2,3,4,6-tetrahidropirimido/2,1-a/isoindol-6-ona puede separarse por procedimientos ordinarios de recuperación. Uno de estos procedimientos consiste en extraer la mezcla reaccional con una solución acuosa de una base, secar la fase orgánica por contacto con un desecante y eliminar luego por evaporación el disolvente orgánico no reactivo. El residuo puede recristalizarse a continuación en un disolvente apropiado. En este aspecto, resulta particularmente útil una mezcla de disolventes orgánicos polares y no polares, miscibles, y ejemplos de tales mezclas son las de acetona-alcano, acetato de etilo-alcano, cloroformo-alcano y éter-alcano.
- 10.
- 15.

20. El anhídrido ftálico y el 1,3-diaminopropano (II) son reactivos que por lo general se hallan disponibles en el comercio o que pueden prepararse con facilidad por procedimientos químicos bien conocidos. Ejemplos de disolventes que pueden usarse con el tolueno, el xileno, el benceno, el cloroformo, el éter y el tetracloruro de carbono.

Dado que los compuestos de este invento que contie-



- nen nitrógeno son básicos, puede sacarse ventaja de la solubilidad en agua de las sales de estos compuestos formadas con ácidos para el aislamiento y/o la purificación de dichos compuestos y para la preparación de soluciones acuosas de estos nuevos compuestos destinadas a administración oral o parenteral. Como es lógico, solo deben emplearse en aplicaciones terapéuticas las sales formadas con ácidos aceptables farmacéuticamente. Sales particularmente eficaces son las formadas con ácidos farmacéuticamente aceptables que tengan un índice de pH de 3 o menos. Los ácidos de esta índole son bien conocidos en la especialidad; ejemplos de ellos son el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido yodhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido nítrico, el ácido fosfórico, el ácido acéticos, el ácido láctico, el ácido cítrico, el ácido tartárico, el ácido maléico, el ácido glucónico, el ácido bencensulfónico, el ácido toluensulfónico, el ácido metilsulfónico y el ácido etilsulfónico. Estas sales pueden prepararse por procedimientos empleados comunmente en la práctica; por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto con un equivalente del ácido elegido, en solución acuosa, y concentrando la solución. Pueden emplearse también otros procedimientos conocidos.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

- Las gamas de tiempo y de temperatura utilizadas en los procedimientos mencionados antes no son críticas y simplemente representan las gamas más convenientes compatibles con la realización de la reacción en un mínimo de
- 25.



- tiempo y sin dificultad indebida. A veces pueden usarse temperaturas de reacción apreciablemente inferiores a las gamas que se han indicado; pero su empleo prolonga considerablemente el tiempo de reacción. Del mismo modo, en algunos casos pueden emplearse temperaturas más altas que las mencionadas, con una disminución proporcionada del tiempo de reacción. La expresión "ácido mineral", tal como se ha empleado antes, abarca todos los ácidos inorgánicos; por ejemplo, el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido yodhídrico, el ácido nítrico, el ácido sulfúrico y el ácido fosfórico.
- 5.
- 10.

- Quando los compuestos de este invento se emplean como medicamentos, se los puede administrar solos o en combinación con vehículos aceptables farmacéuticamente, cuya proporción está determinada por la solubilidad y la naturaleza química del compuesto, la vía elegida de administración y la práctica farmacéutica usual. Por ejemplo, se los puede administrar por vía oral en forma de pastillas o cápsulas que contengan excipientes tales como almidón, leche, azúcar o diversos tipos de arcillas. Se los puede administrar por vía sublingüal en forma de trociscos o losanges, en los que el ingrediente activo se mezcla con azúcar y jarabes de glucosa, agentes aromatizantes y colorantes y luego se deshidrata lo suficiente para que puedan comprimirse en forma sólida. Se los puede administrar por vía oral en forma de soluciones
- 15.
- 20.
- 25.



que contengan agentes colorantes y aromatizantes, o se los puede inyectar por via parenteral, es decir, intramuscular, endovenosa o subcutánea. Para la administración parenteral, se los puede usar en forma de una solución estéril que

5. contenga otros solutos, como sal o glucosa suficientes para hacer isotánica la solución.

- La dosificación de estos agentes terapéuticos variará según la forma de administración y el compuesto particular que se elija. Además, variará según el sujeto particular en tratamiento. Por lo general, el tratamiento se inicia con pequeñas dosis, esencialmente menores que la dosis óptima del compuesto. Luego se aumenta la dosis por pequeños incrementos, hasta alcanzar el efecto óptimo en la circunstancias. Generalmente se comprobará que
10. cuando la composición se administra por via oral se requieren mayores cantidades del agente activo para producir el mismo efecto que una cantidad menor administrada parenteralmente. En general, los compuestos de este invento se administran, lo más deseablemente, a un nivel de
15. concentración que generalmente proporciona resultados eficaces sin causar ningún efecto secundario perjudicial o deletéreo, y de preferencia a un nivel del orden de 0,1 mg a 10 mg por kg de peso corporal y por día, aunque, como se ha indicado antes, pueden producirse variaciones. Sin
20. embargo, un nivel de dosificación del orden de 1,0 mg a
- 25.



4 mg por kg de peso corporal y por día es lo que más deseablemente se emplea para lograr resultados eficaces.

Los ejemplos no limitativos que siguen ilustran el invento.

5. EJEMPLO 1

10. a) Se disolvió en agua clorhidrato de 2-(3-aminopropil)-1-(4-clorofenil)isoindol (2 g) y se neutralizó con una solución de carbonato sódico. La base regenerada se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato magnésico y se evaporó hasta sequedad. Se disolvió el residuo en 250 cc de etanol y se hizo burbujear agua en la solución durante 48 horas. Se separó por filtración el sólido precipitado y se obtuvo 4'-cloro-2-(3,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)benzofenona, de punto de fusión 274-276°C (descomposición), después de recristalización en dimetilformamida.

15. Análisis: Calculado para $C_{17}H_{15}ClN_2O$: C, 68.33; H, 5.06; N, 9.33; Cl, 11.87 Hallado: C, 68.12; H, 5.39; N, 9.22; Cl, 11.85.

20. (b) La benzofenona preparada antes se disolvió en etanol y se mezcló con una solución acuosa que contenía una cantidad equivalente de ácido clorhídrico. Se agitó la mezcla por dos minutos y se eliminó el disolvente por eva-



poración, lo que dio clorhidrato de 4'-cloro-2-(3,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)-benzofenona, de punto de fusión 232-234°C.

Análisis: Calculado para $C_{17}H_{15}ClN_2O$: C, 60.91; H, 4.81; N, 8.36; Cl, 21.16.

5.

Hallado: C, 60.91; H, 5.06; N, 8.31; Cl, 21.1.

EJEMPLO 2

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1 haciendo reaccionar un 2-(3-aminopropil)isoindol apropiado con un agente oxidante (por ejemplo, dicromato potásico, clorato potásico y peróxido de hidrógeno) para obtener los productos que a continuación se reseñan:

	<u>2-(3-aminopropil)isoindoles</u>	<u>Productos</u>
	2-(3-aminopropil)-6-bromo-1-(4-tolil)isoindol	5-bromo-4'-metil-2-(3,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)-benzofenona
15.	2-(3-aminopropil)-5-metil-1-propil-isoindol	2'-(3,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)-4'-metilbutirofenona
	2-(3-aminopropil)-4-yodoisoindol	2-(3,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)-3-yodobenzaldehido
	2-(3-aminopropil)-1-(4-bromofenil)-5,6-dibromoisoindol	4,4',5-tribromo-2-(3,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)-benzofenona



EJEMPLO 3

- (a) Se añadieron en porciones 10 g de 10b-fenil-1,2,3,4,6,10b-hexahidropirimido/2,1-a/isoindol-6-ona a una suspensión agitada de 2,5 g de hidruro de litio-aluminio en 250 cc de éter anhidro. Se sometió la mezcla a reflujo y agitación por una hora y luego se descompuso el exceso de hidruro por adición cuidadosa de agua. Se separó la capa etérea, se la secó sobre sulfato magnésico y se la evaporó hasta sequedad. Sin aislar ni purificar más se disolvió el 2-(3-amino-propil)-1-fenilisoindol en 200 cc de eteranol y se hizo burbujear oxígeno en la solución durante 48 horas. Se separó por filtración el sólido precipitado y, recristalizando en dimetilformamida, se obtuvo 2-(3,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)-benzofenona, de punto de fusión 255-257°C (descomposición).

Análisis: Calculado para $C_{17}H_{16}N_2O$; C, 77.25; H, 6.10; N, 10.60

Hallado: C, 77.36; H, 6.05; N, 10.51.

- Se repitió la reacción anterior en éter diisopropílico anhidro, a 60°C y por dos horas, con resultados semejantes.

(b) De manera semejante, partiendo de 10b-(3',4'-dicloro-fenil)-1,2,3,4,6,10b-hexahidropirimido/2,1-a/isoindol-6-ona, se obtuvo 3',4'-dicloro-2-(3,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)-



-benzofenona, de punto de fusión 267-269°C.

Análisis: Calculado para $C_{17}H_{14}Cl_2O$; C, 61.27; H, 4.24;
N, 8.41; Cl, 21.29

Hallado: C, 61.41; H, 4.28; N, 8.46; Cl, 21.1.

5. EJEMPLO 4

- (a) Se disolvió 2-(3-aminopropil)-1-(4-bromofenil)-
isocindol (4,0 g) en 100 cc de etanol y se oxidó haciendo
burbujear oxígeno en la solución durante 36 horas. Se
separó por decantación el precipitado sólido y se le recrís-
talizó en dimetilformamida. Se obtuvo 4'-bromo-2-(3,4,5,6-
tetrahidro-2-pirimidinil)-benzofenona, de punto de fusión
278-279°C (descomposición)

Análisis: Calculado para $C_{17}H_{15}BrN_2O$: C, 59.48; H, 4.41;
N, 8.16

15. Hallado: C, 59.51; H, 4.36; N, 8.26.

(b) utilizando como disolvente éter etilenglicoldimetí-
lico anhidro, puede sinterizarse de manera semejante 2',4'-
dibromo-2-(3,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)-benzofenona a
partir del respectivo 1(2',4'-bromofenil)-isocindol.

20. EJEMPLO 5

- (a) Se disolvió en 250 cc de benceno 2-(3-aminopropil)-



5. -1-(5',6',7',8'-tetrahidro-2'-naftil)-isoindol (3,0g) y se oxidó haciendo burbujear oxígeno en la solución durante 60 horas. Se separó el precipitado por filtración y se le re-cristalizó en dimetilacetamida, y lo que dio 5,6,7,8-tetra-
5. hidro-2-naftil-2(3,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)-fenil-cetona, de punto de fusión 253-255°C (descomposición).

Análisis: Calculado para $C_{21}H_{22}N_2O$: C, 79.21; H, 6.96; N, 8.80
Hallado: C, 78.96; H, 7.15; N, 8.95.

10. (b) De manera semejante pueden producirse la 2-(3,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)-4'-trifluorometilbenzofenona; la 2-(3,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)-2'-trifluorometil-benzofenona y la 2-furil-2-(3,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)-fenil-cetona.

EJEMPLO 6

15. (a) Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5, pero partiendo de 2-(3-aminopropil)-1-bencilisoindol, se obtuvo 2'-(3,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)-2-fenilacetona-fenona, de punto de fusión 233-235°C (descomposición).

20. Análisis: Calculado para $C_{18}H_{18}N_2O$: C, 77.66; H, 6.52; N, 10.07
Hallado: C, 77.67; H, 6.41; N, 9.77.

- (b) De manera semejante puede producirse la 2-(3,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)-2',4'-dimetoxibenzofenona.



EJEMPLO 7

Cuando se sigue el procedimiento del Ejemplo 5, los 2-(3-aminopropil)-fenilisoindoles que a continuación se señalan se oxidan, dando las benzofenonas indicadas al lado:

	<u>2-(3-aminopropil)-fenilisoindoles</u>	<u>Benzofenonas</u>
5.	2-(3-aminopropil)-6-cloro-1-fenilisoindol	5-cloro-2-(3,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)-benzofenona
	2-(3-aminopropil)-5-metil-1-fenilisoindol	2-(3,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)-4-metilbenzofenona
	2-(3-aminopropil)-6-etilamino-1-fenilisoindol	5-etilamino-2-(3,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)-benzofenona
10.	2-(3-aminopropil)-5,6-dicloro-1-fenilisoindol	4,5-dicloro-2-(3,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)-benzofenona
	2-(3-aminopropil)-5,6-dimetoxi-1-fenilisoindol	4,5-dimetoxi-2-(3,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)-benzofenona

EJEMPLO 8

- (a) Se agitaron conjuntamente y se calentaron, para obtener una solución límpida, 35 gramos de 9b-(p-clorofenil)-1,2,3,9b-tetrahidro-1H-imidazo/2,1-a/isoindol-5-ona y 150 cc de ácido clorhídrico al 60%. Se prosiguió la agitación por 20 minutos después que el sólido empezó a precipitarse,
- 15.



se enfrió la mezcla y se separó el sólido por filtración. Recristalizando en etanol, se obtuvo clorhidrato de 2-(2-aminoetil)-3-(p-clorofenil)-3-hidroxiftalimidina, de punto de fusión 243-245°C.

5. Análisis: Calculado para $C_{16}H_{15}N_2OCl$: C, 56.63; H, 4.76; N, 8.26; Cl, 20.91

Hallado: C, 56.38; H, 4.57; N, 8.01; Cl, 20.9

(b) Se sometieron a reflujo durante 2 horas 17 gramos del clorhidrato de ftalimidina anterior, 20 g de cloruro de

10. p-toluensulfonilo y 200 cc de piridina y luego se evaporó la mezcla hasta sequedad. Recristalizando el residuo en etanol, se obtuvo 9b-(p-clorofenil)-1,2,3,9b-tetrahidro-1-(p-tolilsulfonol)-1H-imidazo/2,1-a/isoindol-5-ona, de punto de fusión 170-172°C.

15. Análisis: Calculado para $C_{23}H_{19}ClN_2O_3S$: C, 62.93; H, 4.34; N, 6.38; Cl, 8.08; S, 7.30.

Hallado: C, 63.24; H, 4.64; N, 6.15; Cl, 7.91; S, 7.3.

(c) Se disolvieron en 25 cc de ácido sulfúrico al 90% 10 gramos de 9b-(p-clorofenil)-1,2,3,9b-tetrahidro-1-(p-tolilsulfonol)-1H-imidazo/2,1-a/isoindol-5-ona y se agitó 20. la solución a la temperatura ambiente por media hora. Luego se la templó con agua helada y se la enfrió para separar un poco de sólido precipitado. Se enfrió el filtrado y se le basificó con una solución saturada de bicarbonato sódico



co. Se separó por filtración el sólido precipitado y se le lavó a fondo con agua. Recristalizando en etanol, se obtuvo 4'-cloro-2-(2-imidazolin-2-il)-benzofenona, de punto de fusión 215-217°C (descomposición).

5. Análisis: Calculado para $C_{16}H_{13}N_2OCl$: C, 67.49; H, 4.60; N, 9.40; Cl, 12.45
Calculado: C, 67.18; H, 4.32; N, 9.68; Cl, 12.7.

- (d) De manera semejante pueden producirse la 2-(2-imidazolin-2-il)-3',4'-diyodo-benzofenona, 12 2'-(2-imidazolin-2-il)-2-metil-4',5'-dipropoxipropiofenona y la 3',4'-dietoxi-2-(2-imidazolin-2-il)-benzofenona.
- 10.

EJEMPLO 9

- (a) Se sometieron a calentamiento y agitación, hasta obtener una solución límpida, 70 gramos de 9b-(p-tolil)-1,2,3,9b-tetrahidro-1H-imidazo/2,1-a/isoindol-5-ona y 300 cc de ácido bromhídrico al 48%. Se prosiguió la agitación por 15 minutos después de la precipitación y luego se enfrió la mezcla reaccional y se separó por decantación el sólido precipitado, bromhidrato de 2-(2-aminoetil)-3-(p-tolil)-3-hidroxitimidina, que se mezcló con 40 g de cloruro de p-toluensulfonilo y 400 cc de piridina, se calentó a 100°C durante 4 horas y se evaporó hasta sequedad.
- 15.
- 20.

- (b) Veinte gramos del residuo, 9b-(p-tolil)-1,2,3,9b-



- tetrahidro-1-(p-tolilsulfonil)-1H-imidazo/2,1-a/isoindol-5-ona, se disolvieron en 50 cc de ácido sulfúrico al 80% y se agitó la solución a la temperatura ambiente durante una hora. Luego se enfrió la mezcla reaccional por adición de agua helada y se la alcalinizó por adición de una solución 10-n de hidróxido sódico. Se separó por decantación el sólido precipitado y se le recristalizó en dioxano, lo que dio 2-(2-imidazolin-2-il)-4'-metilbenzofenona cristalina.
- 5.
10. (c) De manera semejante pueden sintetizarse los compuestos siguientes:
- la 4'-hexil-2-(2-imidazolin-2-il)-benzofenona,
 - la 4'-cloro-2'-(2-imidazolin-2-il)-2-fenil-acetofenona,
 - la 4'-fluoro-2-(2-imidazolin-2-il)-benzofenona y
15. la 2-(2-imidazolin-2-il)-fenil-2-tienil-cetona.

EJEMPLO 10

- (a) Se agitaron y calentaron hasta obtener una solución límpida 35 gramos de 9b-fenil-1,2,3,9b-tetrahidro-1H-imidazo/2,1-a/isoindol-5-ona y 150 cc de ácido clorhídrico al 50%. Se prosiguió la agitación por 30 minutos después que el sólido empezó a precipitarse, se enfrió la mezcla y se separó el sólido por filtración. Recristalizando en etanol, se obtuvo clorhidrato de 2-(2-aminoetil)-3-fenil-3-hidroxi-ftalimidina.
- 20.



- (b) Se sometieron a reflujo durante 2 horas 17 gramos del clorhidrato de ftalimidina anterior, 20 g de cloruro de p-butoxifenilsulfonilo y 200 cc de piridina y se luego se evaporó la mezcla hasta sequedad. Recristalizando el residuo en etanol, se obtuvo 9b-fenil-1,2,3,9b-tetrahydro-1-(p-butoxifenilsulfonil)-1H-imidazo/2,1-a/isoindol-5-ona, que se mezcló con 25 cc de ácido sulfúrico al 95% durante una hora. Se enfrió la mezcla reaccional por adición de agua helada y se la alcalinizó añadiéndole una solución 5-n de hidróxido potásico. Luego se separó por filtración el producto sólido y se recristalizó este en dioxano, lo que dio 2-(2-imidazolin-2-il)-benzofenona, de punto de fusión 209°C.
- (c) Del mismo modo pueden producirse la 2-(2-imidazolin-2-il)-metilbencilfenona y la 2-(2-imidazolin-2-il)-4-propilbenzofenona.

EJEMPLO 11

- (a) Se agitaron y calentaron, hasta obtener una solución límpida, 40 gramos de 9b-(p-bromofenil)-1,2,3,9b-tetrahydro-1H-imidazo/2,1-a/isoindol-5-ona y 200 cc de ácido clorhídrico al 50%. Se prosiguió la agitación por 20 minutos después que el sólido empezó a precipitarse, se enfrió la mezcla y se separó el sólido por filtración.

Con la recristalización en etanol, se obtuvo clorhi-



drato de 2-(2-aminoetil)-3-(p-bromofenil)-3-hidroxiftalimida-
dina.

- (b) Se sometieron a reflujo por 3 horas 20 gramos del
clorhidrato de ftalimidina anterior, 24 g de cloruro de p-
5. bromofenilsulfonilo y 250 cc de piridina y luego se evapo-
ró la mezcla hasta sequedad. Con la recristalización del re-
siduo en metanol, se obtuvo 9b-(p-bromofenil)-1,2,3,9b-tetra-
hidro-1-(p-bromofenilsulfonil)-1H-imidazo/2,1-a/isoindol-5-
ona, que se hidrolizó con ácido sulfúrico, para obtener la
10. 4'-bromo-2-(2-imidazolin-2-il)-benzofenona, de punto de fu-
sión 194-196°C.

De manera semejante se obtienen los compuestos rese-
ñados a continuación:

15. 3'-yodofenil-2-(2-imidazolin-2-il)-benzofenona,
4-amil-2-(2-imidazolin-2-il)-benzofenona,
2-(2-imidazolin-2-il)-5-propilaminobenzofenona,
4-butoxi-2-(2-imidazolin-2-il)-benzofenona,
2-(2-imidazolin-2-il)-3',4'-dimetilbenzofenona,
2-(2-imidazolin-2-il)-4'-propoxibenzofenona,
20. 2-(2-imidazolin-2-il)-4,5-dimetilacetofenona,
2-(2-imidazolin-2-il)-2-piridilfenil-cetona y
2-(2-imidazolin-2-il)-4-metoxibutirofenona.

EJEMPLO 12

Se preparó la sal clorhidrato de 2-(2-imidazolin-



5. -2-il)-benzofenona por mezcla de una solución etanólica de este compuesto, preparada según el Ejemplo 10, con una solución acuosa que contenía una cantidad equivalente de ácido clorhídrico y evaporización consecutiva del disolvente acuoso, en vacío.

10. Otras sales de adición de ácido de los nuevos compuestos de tetrahidropirimidinil-fenil-carbonilo y de imidazolinil-fenil-carbonilo de este invento, preparados según los Ejemplos, pueden prepararse por el mismo procedimiento, empleando, por ejemplo, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido maléico o ácido glucónico.

EJEMPLO 13

15. (a) Se disolvieron en 50 cc de agua 2 gramos de diclorhidrato de 1-(p-clorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,5-benzodiazocina y se añadió a gotas, en un período de media hora, una solución de 1 g de permanganato potásico en 50 cc de agua. Se filtró la mezcla para eliminar las sales inorgánicas y se hizo básico el filtrado con solución de carbonato sódico. Se separó el sólido precipitado y se le lavó con agua. Recristalizando en etanol, se obtuvo
20. 4'-cloro-2-(2-imidazolin-2-il)-benzofenona, de punto de fusión 215-217°C (descomposición).



Análisis: Calculado para $C_{16}H_{13}N_2OCl$: C, 67.49; H, 4.60; N, 9.40; Cl, 12.45.

Hallado: C, 67.18; H, 4.32; N, 9.68; Cl, 12.7.

- (b) Del mismo modo puede obtenerse 2-(2-imidazolin-2-il)-3'-fenilpropiofenona, por oxidación de dibromhidrato de 1-fenetil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,5-benzodiazocina con dicromato potásico.
- 5.

EJEMPLO 14

10. Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 13 pueden prepararse los compuestos de imidazolinil-fenil-carbonilo que se reseñan a continuación, por oxidación de la hexahidrobenzodiazocina adecuada:

	<u>HEXAHIDROBENZODIAZOCINA</u>	<u>COMPUESTO DE IMIDAZOLINIL-FENIL-CARBONILO</u>
	Diclorhidrato de 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-(p-bromofenil)-2,5-benzodiazocina	4'-bromo-2-(2-imidazolin-2-il)-benzofenona
15.	diclorhidrato de 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-(p-metoxifenil)-2,5-benzodiazocina	2-(2-imidazolin-2-il)-4'-metoxibenzofenona
	dibromhidrato de 1-bencil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,5-benzodiazocina	2-(2-imidazolin-2-il)-2'-fenilacetofenona
	diclorhidrato de 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-(2-tienil)-2,5-benzodiazocina	2'-tienil-2-(2-imidazolin-2-il)-fenil-cetona



diclorhidrato de 1-(3-furil)- 1,2,3,4,5,6-hexahidro-2-,5- benzodiazocina	3'-furil-2-(2-imidazolin- 2-il)-fenil-cetona
diclorhidrato de 1,2,3,4,5,6- hexahidro-8-metil-1-fenil-2, 5-benzodiazocina	2-(2-imidazolin-2-il)-4- metilbenzofenona
diclorhidrato de 1,2,3,4,5,6- hexahidro-1-(2-piridil)-2,5- benzodiazocina	2'-piridil-2-(2-imidazolin- 2-il)-fenil-cetona
diclorhidrato de 1,2,3,4,5,6- hexahidro-8,9-dimetoxi-1-(p- tolil)2-,5-benzodiazocina	2-(2-imidazolin-2-il)-4,5- dimetoxi-4'-metilbenzofeno- na

5. EJEMPLO 15

(a) Se disolvieron en 100 cc de acetona 4 gramos de 1,2,3,4,5,6-hexahidro-8,9-dimetil-1-fenil-2,5-benzodiazocina y se añadió a gotas, en el curso de una hora, una solución de 2-clorato potásico en 100 cc de agua. Luego se filtró la mezcla y se la evaporó hasta sequedad, lo que dió 2-(2-imidazolin-2-il)-4,5-dimetilbenzofenona, que se recristalizó en metanol.

10.

(b) Del mismo modo puede oxidarse la 1-etil-,1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,5-benzodiazocina, para obtener la 2-(2-imidazolin-2-il)-propiofenona.

15.

EJEMPLO 16

(a) Se disolvió en 25 cc de agua 1 gramo de diclorhidrato de 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-fenil-2,5-benzodiazocina y se añadió, en un periodo de una hora, una solución de 0,5 g



de permanganato potásico en 25 cc de agua. Se filtró la mezcla para eliminar las sales inorgánicas precipitadas y se alcalinizó el filtrado con una solución de bicarbonato potásico. Se separó el producto precipitado y se le re-cristalizó en etanol. El producto obtenido de este modo resultó ser la 2-(2-imidazolin-2-il)-benzofenona, de punto de fusión 209°C (descomposición).

Análisis: Calculado para $C_{16}H_{14}N_2O$: C, 76.77; H, 5.63; N, 11.20
Hallado: C, 76,63; H, 5.66; N, 11.0.

10. (b) De la misma manera puede convertirse la 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-(2,4-dimetoxifenil)-2,5-benzodiazocina en 2-(2-imidazolin-2-il)-2',4'-dimetoxibenzofenona.

EJEMPLO 17

15. Cuando los procedimientos de oxidación de los Ejemplos 13 a 16 se repiten en los intervalos de temperatura de 20°C a 60°C por períodos hasta 4 horas con las hexahidrobenzodiazocinas reseñadas a continuación, pueden obtenerse los compuestos de imidazolinil-fenil-carbonilo que se indican al lado:

20. HEXAHIDROBENZODIAZOCINAS

COMPUESTOS DE IMIDAZOLINIL-FENIL-CARBONILO

1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-(tetrahidro-2-naftil)-2,5-benzodiazocina

5,6,7,8-tetrahidro-2'-naftil-2-(2-imidazolin-2-il)-fenil-cetona



HEXAHIDROBENZODIAZOCINAS

COMPUESTOS DE IMIDAZOLINIL-FENIL-CARBONILO

1,2,3,4,5,6-hexahidro-8,9-dicloro-1-fenil-2,5-benzodiazocina

4,5-dicloro-2-(2-imidazolin-2-il)-benzofenona

1-(p-etilfenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,5-benzodiazocina

4'-etil-2-(2-imidazolin-2-il)-benzofenona

8,9-dibromo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-fenil-2,5-benzodiazocina

4,5-dibromo-2-(2-imidazolin-2-il)-benzofenona

5. EJEMPLO 18

(a) Se disolvieron en 250 cc de agua 10 gramos de diclorhidrato de 1-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,5-benzodiazocina y, en un período de 2 horas, se añadió una solución de 5,0 g de permanganato potásico en 250 cc de agua. Si filtró la mezcla para eliminar las sales inorgánicas precipitadas y se alcalinizó el filtrado con una solución de bicarbonato sódico. Se separó el producto precipitado y se le recristalizó en metanol. El producto obtenido de esta manera resultó ser la 3',4'-dicloro-2-(2-imidazolin-2-il)-benzofenona.

10.

(b) Del mismo modo puede oxidarse el dibromhidrato de 1-(3,4-dibromofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-9-metil-2,5-benzodiazocina, para obtener la 3',4'-dibromo-2-(2-imidazolin-2-il)-5-metilbenzofenona.

15.



EJEMPLO 19

Quando el procedimiento de oxidación de los Ejemplos 13 a 18 se repite empleando como materiales de partida las hexahidrobenzodiazocinas que se reseñan a continuación, pueden producirse los compuestos de imidazolinil-fenil-carbonilo que se indican al lado:

	<u>HEXAHIDROBENZODIAZOCINAS</u>	<u>COMPUESTOS DE IMIDAZOLINIL-FENIL-CARBONILO</u>
	1-(p-etoxifenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,5-benzodiazocina	4'-etoxi-2-(2-imidazolin-2-il)-benzofenona
	1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,9-dimetil-2,5-benzodiazocina	2-(2-imidazolin-2-il)-5-metilacetofenona
10.	8-etil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-fenil-2,5-benzodiazocina	4-etil-2-(2-imidazolin-2-il)-benzofenona
	1,2,3,4,5,6-hexahidro-8,9-dimetil-1-fenetil-2,5-benzodiazocina	2-(2-imidazolin-2-il)-4,5-dimetil-3'-fenilpropiofenona
	8-fluoro-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-(p-tolil)-2,5-benzodiazocina	4-fluoro-2-(2-imidazolin-2-imidazolin-2-il)-4'-metilbenzofenona

15. EJEMPLO 20

A. Preparación del material de partida para los Ejemplos siguientes

(i) Se sometieron a reflujo y agitación durante 18 horas, en un matraz provisto de separador, de agua, 15 gramos anhídrido ftálico en 150 cc de tolueno y 20 cc de 1,3-diaminopropano. Se filtró en caliente la mezcla reaccional



y luego se la enfrió y se la extrajo con agua y con una solución de carbonato sódico. Después de secarla sobre sulfato magnésico, se evaporó hasta sequedad la porción orgánica. Por recristalización del residuo en una mezcla de acetona-hexano, se obtuvo 2,3,4,6-tetrahidropirimido/2,1-a/isoindol-6-ona, de punto de fusión 82-84°C.

Análisis: Calculado para $C_{11}H_{10}N_2O$: C, 70.95; H, 5.41; N, 15.04.
Hallado: C, 70.96; H, 5.41; N, 14.79.

10. (ii) Se repitió la reacción anterior en xileno y a 140°C, por un período de diez horas.

15. (iii) En un matraz provisto de separador de agua, se sometieron a agitación y calentamiento a 60°C, durante 48 horas, 7,5 gramos de anhídrido ftálico en 75 cc de benceno y 10 cc de 1,3-diaminopropano. Se filtró la mezcla en caliente, se la enfrió luego y se la extrajo con agua y con una solución de carbonato potásico. Después de secar sobre sulfato magnésico, se evaporó la porción orgánica hasta sequedad. Por recristalización del residuo en una mezcla de éter-hexano, se obtuvo 2,3,4,6-tetrahidropirimido/2,1-a/isoindol-6-ona.

20. (iv) Se repitió del mismo modo la reacción anterior, en benceno y a la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional, por 30 horas, y en cloroformo, éter y tetracloruro de carbono y a diversas temperaturas, por períodos que oscila-



ron entre 10 y 48 horas; los resultados fueron semejantes.

B. Preparación del producto deseado

- Se añadieron en porciones 30 gramos de 2,3,4,6-tetrahidropirimido/2,1-a/isoindol-6-ona a una suspensión agitada de 10 g de hidruro de litio-aluminio en 500 cc de éter diisopropílico anhidro. Se sometió la mezcla a agitación y calentamiento a 50°C por 18 horas y luego se descompuso el exceso de hidruro por adición cuidadosa de agua. A continuación se filtró la mezcla y el sólido separado se extrajo por tres veces con 500 cc de metanol hirviente. Se combinaron los extractos y se evaporaron hasta sequedad. Se suspendió el residuo sólido con agua caliente y se le separó por filtración. Recristalizando en dimetilformamida, se obtuvo 2-(3,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)-benzaldehído, de punto de fusión 205-207°C (descomposición).

Análisis: Calculado para $C_{11}H_{12}N_2O$: C, 70.18; H, 6.42; N, 14.88
Hallado: C, 69.92; H, 6.47; N, 14.71.

EJEMPLO 21

- (a) A una solución de fenil-litio (preparado a base de 31 g de bromobenceno y 3 g de litio metálico) en 75 cc de éter anhidro, se añadió a gotas y agitando una solución de 18 gramos de 2,3,4,6-tetrahidropirimido/2,1-a/isoindol-6-ona en 500 cc de éter anhidro. Se sometió la mezcla a re-



- flujo y agitación durante una hora más y después de hidrólisis de la mezcla reaccional con agua, se separó por filtración el sólido precipitado. Recristalizando en dimetilacetamida, se obtuvo 2-(3,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)-benzofenona, de punto de fusión 254-257°C (descomposición).
- 5.

Análisis: Calculado para $C_{17}H_{16}N_2O$: C, 77.25; H, 6.10;

N, 10.60

Hallado: C, 77.36; H, 6.05; N, 10.51.

- (b) De manera semejante puede sintetizarse 2-(3,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)-fenil-2-piridil-cetona, por interacción de 2,3,4,6-tetrahidro/2,1-a/isoindol-6-ona y 2-piridil-litio. Además, puede obtenerse 2-furil-2-(3,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)-fenil-cetona por la reacción de 2,3,4,6-tetrahidro/2,1-a/isoindol-6-ona con 2-furil-litio.
- 10.

15. EJEMPLO 22

- Se añadió a gotas y agitando una solución de 7,5 gramos de 2,3,4,6-tetrahidropirimido/2,1-a/isoindol-6-ona en 250 cc de dioxano anhidro a una solución de 1,5 g de metil-litio en 75 cc de éter. Se sometió la mezcla a reflujo y agitación por una hora y luego se la hidrolizó por adición de agua. Se separó la capa dioxánica y se la evaporó hasta sequedad. Recristalizando el residuo en etanol acuoso, se obtuvo 2'-(3,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)-aceto-
- 20.



fenona, de punto de fusión 199-201°C.

Análisis: Calculado para $C_{12}H_{14}N_2O$: C, 71.26; H, 6.98; N, 13.87
Hallado: C, 71.30; H, 6.90; N, 13.63.

- De manera semejante se sintetiza la 2'-(3,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)-hexanofenona.
- 5.

EJEMPLO 23

- Se añadió despacio una solución de 15 gramos de 2,3,4,6-tetrahidropirimido-/2,1-a/isoindol-6-ona en 500 cc de éter etílico anhidro a una solución agitada de 3,0 g de n-butil-litio en 150 cc de éter etílico. Se calentó la mezcla a 35°C y con agitación por 12 horas y luego se la hidrolizó por adición de agua. Se separó la capa de éter etílico y se evaporó hasta sequedad. Por recristalización en metanol, se obtuvo 2'-(3,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)-valerofenona, de punto de fusión 181-183°C.
- 10.
- 15.

Análisis: Calculado para $C_{15}H_{20}N_2O$: C, 73.73; H, 8.25; N, 11.47
Hallado: C, 74.03; H, 7.99; N, 11.63.

EJEMPLO 24

- Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en los Ejemplos 20, B, a 23 y haciendo reaccionar 2,3,4,6-tetrahidropirimido-/2,1-a/isoindol-6-ona con un compuesto de litio apropiado, pueden obtenerse los productos siguientes:
- 20.



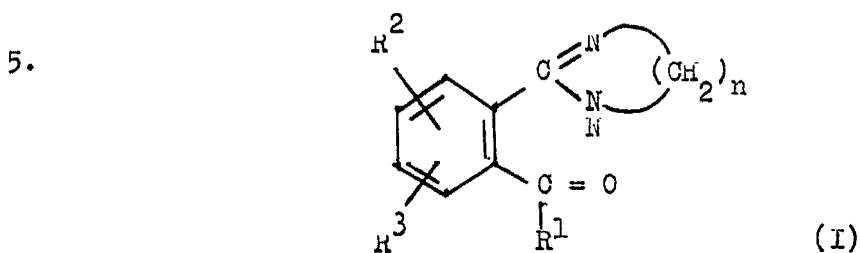
- 2,2-dimetil-2'-(3,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)-propiofe-
nona,
- 4'-butil-2-(3,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)-benzofenona,
- 3',5'-dimetil-2-(3,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)-benzofe-
nona,
5. 4'-etoxi-2-(3,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)-benzofenona,
- 4'-butil-3'-metil-2-(3,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)-
-benzofenona,
- 2-(3,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)-fenil-2-tienil-cetona,
- 4'-cloro-2-(3,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)-benzofenona,
10. 4'-bromo-2-(3,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)-benzofenona,
- 3',4'-dicloro-2-(3,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)-benzofe-
nona,
- 5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil-2-(3,4,5,6-tetrahidro-2-pirimi-
dinil)-fenil-cetona,
- 2-(3,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)-4'-trifluorometilbenzo-
fenona y
- 2-(3,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)-2',4'-dimetoxibenzofe-
nona.



N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones.

1. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fenil-carbonilo de la fórmula



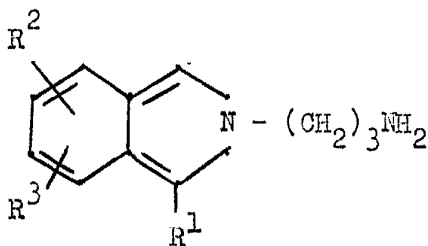
10. donde n es 2 o 3; R¹ es hidrógeno, alquilo inferior, fenilo, fenalquilo(inferior), monohalofenilo, dihalofenilo, mono-alquilo(inferior)-fenilo, di-alquilo(inferior)-fenilo, aminofenilo, trifluorometilfenilo, mono-alcoxilo(inferior)-fenilo, di-alcoxilo(inferior)-fenilo,
25. tienilo, piridilo, furilo, naftilo o tetrahidro-2-naftilo; y R² y R³ son iguales y representan ambos hidrógeno, halógeno, alquilo inferior o alcoxilo inferior, o bien R² es hidrógeno y R³ es halógeno, amino, alquilamino inferior, alquilo inferior o alcoxilo inferior; mientras que



la expresión "inferior" significa el radical que contiene a lo sumo 6 átomos de carbono,

o de sus sales de adición de ácido, caracterizado por:

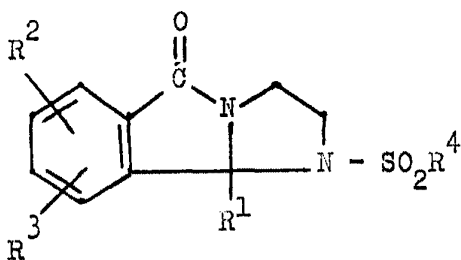
5. (i) oxidarse un 2-(3-aminopropil)isoindol de la fórmula general



(II)

10. o bien

- (ii) hidrolizarse una sulfoniltetrahidroimidazoisoindolona de la fórmula general

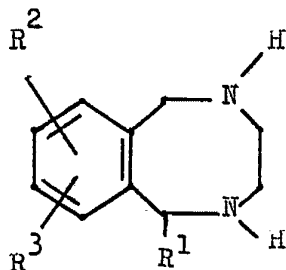


- 15.

(VI)

o bien

- (iii) oxidarse una hexahidrobenzodiazocina de la fórmula general

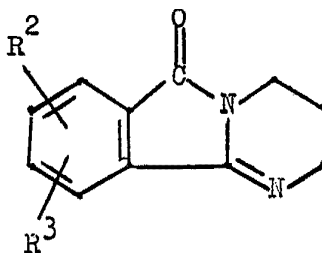


(VIII)

5.

o bien

(iv) hacerse reaccionar una 2,3,4,6-tetrahidro-pirimido/2,1-a/isoindol-6-ona de la fórmula general



10.

(IX)

con un compuesto de litio de la fórmula LiR (donde R^1 , R^2 y R^3 tienen el mismo significado que se ha expuesto antes, con la salvedad de que R^1 no puede ser hidrógeno en las fórmulas (VI) y (VIII); R es hidruro de aluminio, alquilo

15.

inferior, fenilo, fenalquilo(alquilo), monohalofenilo, dihalofenilo, mono-alquilo(inferior)-fenilo, di-alquilo(inferior)-



fenilo trifluorometilfenilo, mono-alcoxilo(inferior)-fenilo, di-alcoxilo(inferior)-fenilo, tienilo, piridilo, furilo, naftilo o tetrahidro-2-naftilo; y R^4 es un radical arílico o alquílico).

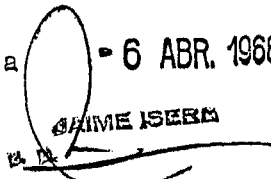
5. 2. Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por efectuarse la reacción en un disolvente orgánico inerte respecto a la reacción y anhídrido, en una gama de temperatura de 30°C a 140°C y por un período de una a veinte horas.
10. 3. Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por hacerse reaccionar anhídrido ftálico con 1,3-diaminopropano, para formar un compuesto de la fórmula general IX, y hacerse reaccionar luego éste con un compuesto de litio de la fórmula general LiR (donde R tiene el significado que se ha expuesto en la reivindicación 1).
15. 4. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fenil-carbonilo.

20. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de 43 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a

- 6 ABR. 1968

D.a.


Firmado: JOSÉ RODRIGUEZ