



Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 09.II.1965 (P 107 381)

Pierwszeństwo: 11.II.1964 Szwajcaria

Opublikowano: 10.V.1967

Kl. 12 p, 2

MKP C 07 d

5760

UKD

Właściciel patentu: J.R. Geigy A.G., Bazylea (Szwajcaria)

**Sposób wytwarzania nowych skondensowanych heterocyklicznych
związków posiadających w cząsteczce wspólny atom azotu
dla dwóch układów pierścieniowych**

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych, skondensowanych heterocyklicznych związków, które posiadają w cząsteczce wspólny atom azotu dla dwóch układów pierścieniowych.

Stwierdzono nieoczekiwanie, że heterocykliczne związki o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza niższą resztę alkilową, lub resztę arylową, aralkilową lub heteroarylową, ewentualnie podstawioną niższą grupą alkilową, alkoksylową, alkilotio, alkilosulfonylową, alkiloaminową, dwualkiloaminową, alkaniloaminową lub dwualkilosulfamoiłową, grupą hydroksylową, nitrową, aminową, sulfogrupą, grupą sulfamoiłową lub trójfluorometylową i (albo) atomem chlorowca, R_2 oznacza wodór, niższą resztę alkilową, ewentualnie podstawioną grupą hydroksylową lub aminową, niższą grupą alkoksylową, alkilotio, alkiloaminową lub dwualkiloaminową, grupą polimetylenoiminową i podstawioną alkilem grupą polimetylenoiminową o 5—7 członach pierścienia, niższą grupą 4-alkilo-1-piperazyńlową, grupą morfolinową lub grupą tiomorfolinową, lub ewentualnie odpowiadającą znaczeniu podanemu dla R_1 podstawioną resztę aralkilową, A i B oznaczają dwuwartościowe, ewentualnie podstawione reszty alifatyczne, cykloalifatyczne, aromatyczne aralifatyczne lub heterocykliczne o 2—4 atomach węgla, przy czym nie więcej niż 2 sąsiednie atomy węgla każdej z tych reszt mogą ewentualnie należeć do innego układu pierścieniowego i ponadto co najmniej jedna z reszt

2

A i R_1 związana jest aromatycznie lub heteroaromatycznie z centralnym atomem węgla, wytwarza się przez reakcję kwasu γ -, δ - lub ϵ -ketonokarboksylowego lub jego pochodnej, o wzorze ogólnym 2, w którym X oznacza grupę hydroksylową, chlor, brom lub niższą grupę alkoksylową lub alkaniloalkoksylową, zwłaszcza grupę acetoksylową, a R_1 i A mają znaczenie podane przy omawianiu wzoru ogólnego 1 i które to związki mogą również całkowicie lub częściowo występować w postaci tautomerycznej o wzorze ogólnym 3, ze związkiem o wzorze ogólnym 4, w którym B i B_2 mają znaczenie podane przy omawianiu wzoru ogólnego 1.

Wytwarzane sposobem według wynalazku z dobrą wydajnością nowe związki wykazują nieoczekiwanie bardzo wartościowe właściwości farmakologiczne. Zwłaszcza związki te posiadają działanie hamujące stany zapalne, potęgujące narkozę, przeciwkonwulsyjne i analgetyczne, przy stosunkowo niskiej toksyczności.

Działanie hamujące stan zapalny, związków o wzorze ogólnym 1 wynika np. z prób nad zapaleniem otrzewnej spowodowanym formaliną u zwierząt doświadczalnych. Przy stosowaniu doustnie szczurom 200 mg na 1 kg wagi ciała, następujące, na przykład związki powodowały zmniejszenie objawów pocenia się w stosunku do kontrolnych zwierząt o więcej niż 45%;

7a-fenylheksahydro-5H-pirol[1,2-a]imidazol - 5-on,

8a-(p-chlorofenyl)-heksahydro-5H - pirol[1,2-a]pirymidyny-6(2H)-on

9b-(p-chlorofenyl)-1,2,3,9b-tetrahydro-5H - imidazo[2,1-a]izindol-5-on:

1-metylo-9b-fenyl-1,2,3,9b-tetrahydro-5H - imidazo[2,1-a]izindol-5-on i

1-etylo-9b-fenyl-1,2,3,9b-tetrahydro-5H - imidazo[2,1-a]izindol-5-on.

Podobnie dobre wyniki dają próby prowadzone, na przykład nad wpływem wywieranym na obrzęki łap u szczurów, spowodowane formaliną lub białkiem jak i na doświadczalnie wywołany ziarniniak u szczurów oraz badania nad działaniem obniżającym gorączkę u szczurów.

Związki o wzorze ogólnym 1 tworzą z nieorganicznymi i organicznymi kwasami, takimi jak, na przykład kwas solny, kwas bromowodorowy, kwas siarkowy, kwas szczawiowy, kwas winowy, kwas cytrynowy, kwas maleinowy, kwas fumarowy, kwas askorbinowy, kwas salicylowy i kwas acetylosalicylowy, sole o rozpuszczalności w wodzie od na ogół średniej do dobrej.

Związki o wzorze ogólnym I i ich sole stosuje się głównie doustnie lub do odbyticy, jednakże można je stosować również pozajelitowo w postaci wodnych roztworów, utworzonych za pomocą środków ułatwiających powstawanie roztworów ich farmaceutycznie dopuszczalnych soli i (lub) zawieszin otrzymywanych za pomocą emulgatorów.

Związki o wzorze ogólnym 1, zwłaszcza takie, w których R_2 oznacza wodór lub w których R_1 lub R_2 oznaczają grupę hydroksylową lub aminową, można również stosować jako produkty pośrednie, na przykład do wytwarzania dalszych farmakologicznych produktów o wartościowych właściwościach.

W związkach o wzorze ogólnym 1 i w ich odpowiednich produktach wyjściowych R_1 oznacza, na przykład grupę metylową, etylową, propylową, izopropylową, butylową, izobutylową, cyklopentylową, cykloheksylometylową, 2,5-endometylenocykloheksylometylową, benzylową, β -fenyloetylową, fenyloową, o-, m- i p-tolilową, 2,3-, 2,4-, 3,4-, 2,5- lub 2,6-ksylilową, o-, m- i p-etylofenylową, p-propylofenylową, p-izopropylofenylową, p-butylofenylową, p-izobutylofenylową, p-tert, butylofenylową, α -fenylo-p-tolilową (p-benzylfenylową), p-bifenylilową, o-, m- i p-fluorofenylową, o-, m- i p-chlorofenylową, o-, m- i p-bromofenylową, 2,4-dwuchlorofenylową, 2,5-dwuchlorofenylową, 3,4-dwuchlorofenylową, 2-metylo-4-chlorofenylową, 2-metylo-5-chlorofenylową, α,α,α -trójfluoro-m-tolilową, α,α,α -trójfluoro-p-tolilową, 2,4,6-trójmetylofenylową, m-metoksyfenylową, p-metoksyfenylową, m-etoksyfenylową, p-etoksyfenylową, p-metylotiofenylową, o-hydroksyfenylową, m-hydroksyfenylową, p-hydroksyfenylową, 2-hydroksy-4-metylofenylową, 2-hydroksy-5-metylofenylową, p-metylosulfonylofenylową, p-acetamidofenylową, m-acetamidofenylową, m-aminofenylową, m-nitrofenylową, 3-acetamido-4-chlorofenylową, 3-amino-4-chlorofenylową, 2-hydroksy-4-chlorofenylową, 2-hydroksy-5-chlorofenylową, 2-hydroksy-5-metoksyfenylową, 3-

-sulfamoiło-4-chlorofenylową, m-dwumetylosulfamoiło-fenylową, 3-nitro-4-aminofenylową, 3-nitro-4-metylotiofenylową, 1-naftylową, 2-naftylową, 2-tienylową.

A oznacza, na przykład resztę etylenową, trójmetylenową, tetrametylenową, fenyloetylenową, 2,2-dwumetylo-trójmetylenową, 1,2-dwufenylo-trójmetylenową, o-fenilenową, 4-metylo-o-fenilenową, 3-chloro-o-fenilenową, 4-chloro-o-fenilenową, 3,6-dwuchloro-o-fenilenową, 3,4,5,6-tetrachloro-o-fenilenową, 4-metoksy-o-fenilenową, cis-1,2-cykloheksylenową lub vic. dwuwartościową resztę pirydynową.

B oznacza, na przykład resztę etylenową, trójmetylenową, tetrametylenową, 2,2-dwumetylo-trójmetylenową, metyloetylenową, 1,1-dwumetyloetylenową, 1,2-dwumetyloetylenową, etyloetylenową, o-benzylową, α,α' -o-ksylilową, o-fenilenową, 4-metylo-o-fenilenową, 3-chloro-o-fenilenową, 4-chloro-o-fenilenową, 4-metoksy-o-fenilenową, 3-chloro-o-fenilenową, 4-chloro-o-fenilenową, 4-metoksy-o-fenilenową, 1,2-naftylową, 1,8-naftylową, o,o'-bifenylową, cis- lub trans-1,2-cykloheksylenową lub vic. dwuwartościową resztę pirydynową.

Niesymetryczne wymienione dla A i B dwuwartościowe reszty mogą w cząsteczce produktu końcowego występować zasadniczo w różnych możliwych położeniach.

R_2 oznacza, na przykład wodór, grupę etylową, metylową, propylową, izopropylową, butylową, izobutylową, 2-hydroksyetylową, 3-hydroksypropylową, 2-metoksyetylową, 2-etoksyetylową, 3-metoksypropylową, 2-metylotioetylową, 3-metylotio-propylową, 2-aminoetylową, 2-etyloaminoetylową, 2-dwumetyloaminoetylową, 2-dwuetyloaminoetylową, 3-dwumetyloaminopropylową, 3-dwuetyloaminopropylową, benzylową, p-dwumetyloaminobenzylową, p-chlorobenzylową, m-trójfluorometylo-benzylową, weratrylową, β -fenyloetylową, α -metylo- β -fenyloetylową, β -(1-pirolidynylo)-etylową, β -piperidynoetylową, β -heksametylenoiminoetylową, β -morfolinoetylową, β -tiomorfolinoetylową, β -(1-piperidynylo)-etylową lub β -(4-metylo-1-piperazynylo)-etylową.

Wiele ze stosowanych jako produkty wyjściowe związków o wzorze ogólnym 2, 3 i 4 jest znane lub można je powszechnie znanymi sposobami wytworzyć. W związkach wyjściowych o wzorze ogólnym 2 grupa karbonylowa zgodnie z definicją tych związków jest związana co najmniej z jednej strony z pierścieniem benzenowym lub z pierścieniem heterocyklicznym, to znaczy z pierścieniem tiofenowym lub pirydynowym. W najprostszym przypadku, gdy w związku wyjściowym o wzorze ogólnym 2 lub 3 występuje jako A reszta alifatyczna, a R_1 oznacza aromatyczną lub heteroaromatyczną resztę, a w związku wyjściowym o wzorze ogólnym 4 B występuje jako alifatyczna reszta, otrzymuje się produkt reakcji w dwóch skondensowanych pierścieniach i dalszym, przyłączonym pod kątem, pierścieniu. Jeżeli A i (lub) B oznacza resztę cykliczną, wówczas powstaje układ pierścieniowy o 3,4 lub więcej, skondensowanych pierścieniach. Według definicji tylko dwa atomy

węgla dwuwartościowej reszty A jak również B mogą należeć do tego samego pierścienia. Dalsze atomy węgla mogą występować poza pierścieniem lub należeć do drugiego pierścienia, jak to ma miejsce, na przykład w produktach kondensacji, w których produktem wyjściowym jest kwas o-fenacylobenzoesowy o wzorze ogólnym 2 lub α ,2-toluenodwuamina (o-aminibenzylamina) ewentualnie 1,8-naftalenodwuamina lub 2,2'-dwufenylo-dwuamina jak związek wyjściowy o wzorze ogólnym 4. Jako przykłady związków wyjściowych o wzorze ogólnym 2 i 3 można wymienić następujące związki:

kwas o-acetylobenzoesowy, kwas o-propionylbenzoesowy, kwas o-butyroilbenzoesowy, kwas 3-benzoilopropionowy, kwas 3-(m-fluorobenzoil)-propionowy, kwas 3-(p-fluorobenzoil)-propionowy, kwas 3-(m-chlorobenzoil)-propionowy, kwas 3-(p-chlorobenzoil)-propionowy, kwas 3-(p-bromobenzoil)-propionowy, kwas 3-(m-nitrobenzoil)-propionowy, kwas 3-(m-toluoilo)-propionowy, kwas 3-(p-toluoilo)-propionowy, kwas 3-(p-etylobenzoil)-propionowy, kwas 3-(p-izopropylbenzoil)-propionowy, kwas 3-(p-tert.butylobenzoil)-propionowy, kwas 3- α,α,α -trójfluoro-m-toluoilo)-propionowy, kwas 3-salicyloilopropionowy, kwas 3-(m-hydroksybenzoil)-propionowy, kwas 3-(p-anizoilo)-propionowy, kwas 2-butylo-3-benzoilopropionowy, kwas 2-butylo-3-(p-chlorobenzoil)-propionowy, kwas 2-fenyl-3-benzoilopropionowy, kwas 2-fenyl-3-benzoilopropionowy, kwas 2-fenyl-3-(p-anizoilo)-propionowy, kwas 4-benzoilomasłowy, kwas 3,3-dwumetylo-4-benzoilomasłowy, kwas 3,3-dwumetylo-4-(p-chlorobenzoil)-masłowy, kwas 2,3-dwufenylo-4-benzoilomasłowy, kwas 2,3-dwufenylo-4-(p-anizoilo)-masłowy, kwas 3-(2'-tenoilo)-propionowy, kwas 2-fenyl-3-(2'-tenoilo)-propionowy, kwas 4-(2'-tenoilo)-masłowy, kwas 5-benzoilowalerianowy, kwas 2-benzoilocykloheksanokarboksylowy, kwas o-benzoilbenzoesowy, kwas o-(m'-fluorobenzoil)-benzoesowy, kwas o-(p'-fluorobenzoil)-benzoesowy, kwas o-(m'-chlorobenzoil)-benzoesowy, kwas o-(p'-chlorobenzoil)-benzoesowy, kwas o-(p'-bromobenzoil)-benzoesowy, kwas o-(m'-nitrobenzoil)-benzoesowy, kwas o-(m'-toluoilo)-benzoesowy, kwas o-(p'-toluoilo)-benzoesowy, kwas o-(p'-etylobenzoil)-benzoesowy, kwas o-(p'-izopropylbenzoil)-benzoesowy, kwas o-(p'-tert.butylobenzoil)-benzoesowy, kwas o-(α,α,α -trójfluoro-m'-toluoilo)-benzoesowy, kwas o-(α,α,α -trójfluoro-p'-toluoilo)-benzoesowy, kwas o-salicyloilbenzoesowy, kwas o-(m'-hydroksybenzoil)-benzoesowy, kwas o-(p'-hydroksybenzoil)-benzoesowy, kwas o-(m'-anizoilo)-benzoesowy, kwas o-(p'-anizoilo)-benzoesowy, kwas o-(p'-etoksybenzoil)-benzoesowy, kwas o-(p'-metylotiobenzoil)-benzoesowy, kwas o-(p'-metylsulfonylobenzoil)-benzoesowy, kwas o-(p'-aminobenzoil)-benzoesowy, kwas o-(m'-acetamidobenzoil)-benzoesowy, kwas o-(p'-acetamidobenzoil)-benzoesowy, kwas o-(m'-dwumetylo-sulfamoiłobenzoil)-benzoesowy, kwas o-(3,4-dwuchlorobenzoil)-benzoesowy, kwas o-(2,4-dwumetylobenzoil)-benzoesowy, kwas o-(2,5-dwumetylobenzoil)-benzoesowy, kwas o-(3,4-dwumetyloben-

zoil)-benzoesowy, kwas o-(5-chlorosalicyloilo)-benzoesowy, kwas o-(3-nitro-4-hydroksybenzoil)-benzoesowy, kwas o-(2-hydroksy-5-metylobenzoil)-benzoesowy, kwas o-(2-hydroksy-5-metoksybenzoil)-benzoesowy, kwas o-(3-nitro-4-metylotiobenzoil)-benzoesowy, kwas o-(3-amino-4-chlorobenzoil)-benzoesowy, kwas o-(3-nitro-4-aminobenzoil)-benzoesowy, kwas o-(3-acetamido-4-chlorobenzoil)-benzoesowy, kwas o-(3-sulfanilo-4-chlorobenzoil)-benzoesowy, kwas o-(2,4,6-trójmetylobenzoil)-benzoesowy, kwas 2-benzoil-3-chlorobenzoesowy, kwas 2-benzoil-3-nitrobenzoesowy, kwas 2-benzoil-3,4,5,6-tetrachlorobenzoesowy, kwas 2-(p-chlorobenzoil)-3-chlorobenzoesowy, kwas 2-(p-chlorobenzoil)-3,4,5,6-tetrachlorobenzoesowy, kwas 2-(p-fenylbenzoil)-benzoesowy, kwas o-(2-naftoilo)-benzoesowy, kwas o-fenylacetilobenzoesowy, kwas o-fenacylobenzoesowy, kwas o-benzoilofenylooctowy, kwas 3-(p-chlorobenzoil)-pikolinowy, ester etylowy kwasu 3-benzoilopropionowego, ester metylowy kwasu 3-benzoilopropionowego, 3-chloro-3-fenylotolid, 3-metoksy-3-fenylotolid, 3-acetoksy-3-fenylotolid.

Jako związki wyjściowe o wzorze ogólnym 4 odpowiednie są: etylenodwuamina, N-metyloetylodwuamina, N-etyloetylenodwuamina, N-propyloetylenodwuamina, N-izopropylodwuamina, N-butyloetylenodwuamina, N-(2-hydroksyetylo)-etylenodwuamina, dwuetylenotrójamina, 1,1-dwuetylenodwuetylenotrójamina, (N,N-dwuetylenodwuetylenotrójamina), 1,2-propanodwuamina, 1,2-butanodwuamina, 2,3-butanodwuamina, N²-izopropyl-2-metylo-1,2-propanodwuamina, cis-1,2-cykloheksanodwuamina, trans-1,2-cykloheksanodwuamina, o-fenylodwuamina, N-metylo-o-fenylodwuamina, N-etylo-o-fenylodwuamina, N-(2-dwumetyloaminoetylo)-o-fenylodwuamina, N-(2-dwuetyloaminoetylo)-o-fenylodwuamina, tolueno-3,4-dwuamina (4-metylo-o-fenylodwuamina), 2,3-pirydynodwuamina, 1,3-propanodwuamina, N-metylo-1,3-propanodwuamina, N-etylo-1,3-propanodwuamina, N-propylo-1,3-propanodwuamina, N-izopropyl-1,3-propanodwuamina, N-butylo-1,3-propanodwuamina, 1,3-dwuamino-2-propanol-2-metylo-1,3-propanodwuamina, 1,3-butanodwuamina, 2,4-pentanodwuamina, tolueno- α -2-dwuamina (o-aminobenzylamina), 1,8-naftalinodwuamina, 1,4-butanodwuamina, N-metylo-1,4-butanodwuamina, N-etylo-1,4-butanodwuamina 2,2'-bifenylo-dwuamina.

W celu wytworzenia związków o wzorze ogólnym 1, według wynalazku działa się aminą o wzorze ogólnym 4 w obecności lub nieobecności rozpuszczalnika, takiego jak na przykład toluen, chlorobenzen, ksylen, o-chlorotoluen, o-dwuchlorobenzen, nitrobenzen, alkohol, amylowy, w temperaturach 100–250° na kwas ketonokarboksylowy lub jego pochodną o wzorze ogólnym 2 i (lub) 3. Kondensacja według wynalazku następuje przy odszczepianiu równoważnikowych ilości związku H—X i wody i może być ewentualnie za pomocą środków odszczepiających wodę, takich jak np. chlorek cynku lub przez oddestylowywanie wody reakcyjnej ewentualnie uwolnionego alkoholu lub uwolnionego kwasu octowego przyspieszona.

W wielu przypadkach można stwierdzić przy przeprowadzaniu procesu sposobem według wynalazku dwustopniową reakcję. Najpierw powstaje przy odszczepieniu związku o wzorze $X-H$, to znaczy wody, chlorowcowodoru, niższego alkanolu lub niższego kwasu alkanowego produkt pośredni, o wzorze ogólnym 5, który w pewnych przypadkach występuje całkowicie lub częściowo w postaci tautomerycznej, o wzorze ogólnym 6, przy czym we wzorach tych R_1 , R_2 , A i B mają znaczenie podane przy omawianiu wzoru ogólnego 1. Przez odszczepienie wody w wyżej podanych warunkach powstaje według wynalazku produkt końcowy, o wzorze ogólnym 1. Wynalazek obejmuje swym zakresem również wytwarzanie związku końcowego z produktu pośredniego o wzorze ogólnym 5 i (lub) 6. Według wynalazku związki o wyżej wymienionych wzorach ogólnych poddaje się warunkom, w których zachodzi odszczepienie wody, najprościej ogrzewaniu w destylującym z wodą azeotropowo rozpuszczalniku, takim jak, na przykład chlorobenzen lub o-dwuchlorobenzen lub ogrzewaniu w obecności czynnika odszczepiającego wodę, takiego jak na przykład chlorek cynku, nadchloran magnezu lub pięciotlenek fosforu.

Następujące przykłady bliżej wyjaśniają wynalazek, lecz w żadnej mierze nie stanowią jedynych postaci przeprowadzania procesu według wynalazku. Części oznaczają części wagowe, które mają się tak do części objętościowych jak g do cm^3 . Temperatury podane są w stopniach Celsjusza.

Przykład I. 22,6 części kwasu o-benzoilobenzoesowego wprowadza się do 7,2 części etylenodwuaminy. Powstaje gęsta breja i temperatura podnosi się do około 80° . Stopniowo podnosi się temperaturę do 140° i oddestylowuje jednocześnie nadmiar etylenodwuaminy i wodę reakcyjną. Po dalszych 2 godzinach ogrzewania do temperatury 140° stop, który stał się przezroczystym wlewa się do parownicy i po oziębieniu rozciera z małą ilością benzenu, przy czym krystalizuje bezbarwny surowy produkt. Po przekrystalizowaniu z benzenu otrzymuje się czysty 9b-fenilo-1,2,3,9b-tetrahydro-5H-imidazo[2,1-a]izoindol-5-on, o wzorze 7, o temperaturze topnienia $150-151^\circ$.

W celu wytworzenia chlorowodorku, powyższy produkt reakcji dodaje się, na przykład do około 20% kwasu solnego i wytrącony chlorowodorek odsącza.

Można również produkt reakcji rozpuścić w etanolu i wytrącić chlorowodorek przez wprowadzenie do łożyska chlorowodoru. Chlorowodorek oczyszcza się na przykład przez przekrystalizowanie z etanolu. Chlorowodorek rozkłada się przy ogrzewaniu w temperaturze $240-260^\circ$. Rozpuszcza się łatwo w wodzie.

W podobny sposób wytwarza się stosując również odpowiednie produkty wyjściowe następujące związki:

9b-(p-chlorofenilo)-1,2,3,9b-tetrahydro-5H-imidazo[2,1-a]izoindol-5-on, o temperaturze topnienia $166-168^\circ$:

4b-(p-chlorofenilo)-4b,5-dwuhydro-11H-izoindo-

lo[2,1-a]benzimidazol-11-on, o temperaturze topnienia $158-160^\circ$:

9b-(p-metylotiofenilo)-1,2,3,9b-tetrahydro-5H-imidazo[2,1-a]izoindol-5-on, o temperaturze topnienia 147° :

1-metylo-9b-(p-chlorofenilo)-1,2,3,9b-tetrahydro-5H-imidazo[2,1-a]izoindol-5-on, o temperaturze topnienia $135-137^\circ$:

1-butyl-9b-(p-chlorofenilo)-1, 2, 3, 9b-tetrahydro-5H-imidazo[2,1-a]izoindol-5-on, o temperaturze topnienia $121-123^\circ$:

9b-(2'-hydroksy-5'-chlorofenilo)-1,2,3-9b-tetrahydro-5H-imidazo[2,1-a]izoindol-5-on, o temperaturze topnienia $258-260^\circ$:

9b-(p-metylosulfonylofenilo)-1,2,3,9b-tetrahydro-5H-imidazo[2,1-a]izoindol-5-on, o temperaturze topnienia $265-267^\circ$:

2-metylo-9b-(p-chlorofenilo)-1,2,3,9b-tetrahydro-5H-imidazo[2,1-a]izoindol-5-on za pomocą chromatografowania w kolumnie z tlenkiem glinu i eluowaniu chloroformu otrzymuje się obydwa stereoisomery, o temperaturze topnienia $153,5-155^\circ$ i $195,5-198^\circ$:

10b-fenilo-10b, 11-dwuhydro-6H-pirydo[2',3'-4,5]imidazo[2,1-a]izoindol-6-on, o temperaturze topnienia $213-215^\circ$:

9b-(α,α,α -trófluoro-p-tolilo)-1,2,3,9b-tetrahydro-5H-imidazo[2,1-a]izoindol-5-on, o temperaturze topnienia $191-191,5^\circ$:

9b-(p-bromofenilo)-1,2,3,9b-tetrahydro-5H-imidazo[2,1-a]izoindol-5-on, o temperaturze topnienia $146-148^\circ$:

9b-(p-metoksyfenilo)-1,2,3,9b-tetrahydro-5H-imidazo[2,1-a]izoindol-5-on, o temperaturze topnienia $160-161^\circ$:

9b-(3'-amino-4'-chlorofenilo)-1,2,3,9b-tetrahydro-5H-imidazo[2,1-a]izoindol-5-on, o temperaturze topnienia $175-176^\circ$:

9b-(1'-naftylo)-1,2,3,9b-tetrahydro-5H-imidazo[2,1-a]izoindol-5-on o temperaturze topnienia $166-167^\circ$:

9b-(3'-acetamido-4'-chlorofenilo)-1,2,3,9b-tetrahydro-5H-imidazo[2,1-a]izoindol-5-on, o temperaturze topnienia $198-199^\circ$:

4b-fenilo-5-(2'-dwumetyloaminoetylo)-4b,5-dwuhydro-11H-izoindol-11-on, o wzorze 8, o temperaturze topnienia $121-122,5^\circ$:

1-(2'-dwumetyloaminoetylo)-9b-fenilo-1,2,3,9b-tetrahydro-5H-imidazo[2,1-a]izoindol-5-on (cytrynian), temperatura topnienia $179-181^\circ$ i 1-(3'-dwumetyloaminopropilo)-9b-fenilo-1,2,3,9b-tetrahydro-5H-imidazo[2,1-a]izoindol-5-on, o temperaturze topnienia $100-101^\circ$.

Przykład II. 22,6 części kwasu o-benzoilobenzoesowego rozpuszcza się w 100 ml chlorobenzenu i dodaje 7,4 części N-metyloetylenodwuaminy w ciągu 10 minut. W ciągu 1-2 godzin temperatura masy podnosi się tak, że stale oddestylowuje się nieco chlorobenzenu z wodą reakcyjną aż do osiągnięcia temperatury wrzenia czystego chlorobenzenu ($130-132^\circ$). Z destylatu można oddzielić 80-90% teoretycznej ilości wody reakcyjnej. Z masy reakcyjnej oddestylowuje się resztę chlorobenzenu w próżni, a pozostały w stanie gęstej cieczy olej krystalizuje się po dodaniu

około 10 części octanu etylu. Otrzymany 1-metylo-9b-fenilo-1,2,3,9b-tetrahydro-5H-imidazo [2,1-a] izoindol-5-on o wzorze 9, odsacza się i przekryształizowuje z mieszaniny 30 części octanu etylu i 30 części eteru naftowego (temperatura wrzenia 30—60°). Temperatura topnienia 120—122°.

Stosując różne produkty wyjściowe otrzymuje się w podobny sposób następujące związki:

1-etylo-9b-fenilo-1,2,3,9b-tetrahydro-5H-imidazo[2,1-a]izoindol-5-on, o temperaturze topnienia 119—121°:

1-propylo-9b-fenilo-1,2,3,9b-tetrahydro - 5H-imidazo[2,1-a]izoindol-5-on, o temperaturze topnienia 134—136°:

9b-(p-tolilo)-1,2,3,9b-tetrahydro-5H-imidazo [2,1-a]izoindol-5-on, o temperaturze topnienia 152—154°:

1-metylo-9b-(p-tolilo)-1,2,3,9b-tetrahydro - 5H-imidazo[2,1-a]izoindol-5-on, o temperaturze topnienia 112—114°:

9b-(p-etylofenilo)-1,2,3,9b-tetrahydro - 5H-imidazo[2,1-a]izoindol-5-on, o temperaturze topnienia 119—124°:

1-metylo-9b-(m-nitrofenilo)-1,2,3,9b - tetrahydro-5H-imidazo[2,1-a]izoindol-5-on, o temperaturze topnienia 148—150°:

9b-(m-nitrofenilo)-1,2,3,9b-tetrahydro-5H - imidazo[2,1-a]izoindol-5-on, o temperaturze topnienia 169—171°:

9b-(p-fluorofenyl)-1,2,3,9b-tetrahydro-5H - imidazo[2,1-a]izoindol-5-on, o temperaturze topnienia 188—190° i

4b - fenilo-5-metylo-4b-dwuhydro-11H-izoindolo[2,1-a]benzimidazol-11-on o wzorze 10, o temperaturze topnienia 154—156°.

Przykład III. 25,6 części kwasu o-(p'-anizilo)-benzoesowego, 50 części objętościowych o-chlorotoluenu i 8,8 części N-etyloetylenodwuaminy miesza się i w ciągu 1 godziny ogrzewa tak, żeby powoli oddestylowywała się woda reakcyjna razem z o-chlorotoluenem.

Do osiągnięcia temperatury wrzenia czystego rozpuszczalnika (159°) przechodzi 3,5 części wody. Pozostały chlorotoluen oddestylowuje się w próżni, a ciągliwą gęstą pozostałość destyluje się w wysokiej próżni. Przechodzący przy około 0,01 mm Hg w temperaturze 185—187° zielony destylator miesza się z niewielką ilością octanu etylu wskutek czego następuje krystalizacja. Po przekryształizowaniu z octanu etylu otrzymuje się czysty 1-etylo-9b-(p-metoksyfenilo)-1,2,3,9b - tetrahydro-5H-imidazo[2,1-a]izoindol-5-on, o wzorze 11, o temperaturze topnienia 76—78°.

Stosując różne produkty wyjściowe otrzymuje się w podobny sposób następujące związki:

1-etylo-9b-(p-chlorofenilo)-1,2,3,9b - tetrahydro-5H-imidazo[2,1-a]izoindol-5-on, o temperaturze topnienia 114—116°:

9b-2'-4'-ksylilo)-1,2,3,9b-tetrahydro-5H - imidazo[2,1-a]izoindol-5-on, o temperaturze topnienia 177,5—179°:

1-metylo-9b-(p-metoksyfenilo)-1,2,3,9b - tetrahydro-5H-imidazo[2,1-a]izoindol-5-on, o temperaturze topnienia 107—109°:

1-propylo-9b-(p-chlorofenilo)-1,2,3,9b - tetrahydro-

-5H-imidazo[2,1-a]izoindol-5-on, o temperaturze topnienia 137—140°:

1-metylo-9b-(p-etylofenilo)-1,2,3,9b - tetrahydro-5H-imidazo[2,1-a]izoindol-5-on, o temperaturze topnienia 105—109°:

1-etylo-9b-(p-toilo)-1,2,3,9b - tetrahydro-5H-imidazo[2,1-a]izoindol-5-on, o temperaturze topnienia 109—111° i

1-etylo-9b-(p-etylofenilo)-1,2,3,9b - tetrahydro-5H-imidazol[2,1-a]izoindol-5-on, amorficzny, temperatura wrzenia 169—178° przy 0,005 mm Hg.

Przykład IV. 22,6 części kwasu o-benzoiobenzoowego ogrzewa się z 50 częściami objętościowymi chlorobenzenu i 10,2 częściami N-izopropylodwuaminy w ciągu 30—40 minut do temperatury 130°, przy czym chlorobenzen na końcu destyluje przezroczysty. Otrzymuje się 1,8 ml wody. Przy oziębieniu krystalizuje produkt pośredni, mianowicie 2-(2'-izopropylaminoetylo)-3-hydroksy-3-fenilo-1-izoindolinon (2-(2'-izopropylaminoetylo)-3-hydroksy-3 - feniloftalimidyna) o temperaturze topnienia 242—243°.

W celu dalszej kondensacji produkt pośredni ogrzewa się w ciągu 10 minut do temperatury 245—250°, przy czym uchodzi woda reakcyjna. Po oziębieniu i roztarciu z octanem etylu krystalizuje 1-izopropyl-9b-fenilo-1,2,3,9b-tetrahydro-5H-imidazo[2,1-a]izoindol-5-on, o wzorze 12 i temperaturze topnienia po krystalizacji z mieszaniny octanu etylu i eteru naftowego (temperatura wrzenia 30—60°) 178—180°.

Przykład V. 27,4 części 3-(p-chlorofenilo)-3-metoksyftalidu wprowadza się w ciągu 1 godziny w temperaturze 80° do mieszaniny 50 części objętościowych etylenodwuaminy i 10 części wody. Po 2 godzinach rozcieńcza się wodą do 500 części objętościowych i dekantuje ciecz z nadwykrystalizowanego produktu pośredniego. Otrzymuje się 2-(2'-aminoetylo)-3-hydroksy-3-(p-chlorofenilo)-1-izoindolinon[2-2'-amino-etylo - 3-hydroksy-3-(p-chlorofenilo)-ftalimidyna] o temperaturze topnienia 172—174°. Przy stopieniu powstaje z odszczepieniem wody 9b-(p-chlorofenilo)-1,2,3,9b-tetrahydro-5H-imidazo[2,1-a]izoindol - 5-on, o wzorze 13 i o temperaturze topnienia 166—168° (porównaj z przykładem I).

Przykład VI. 22,6 części kwasu o-benzoiobenzoowego i 8,9 części 1,3-propanodwuaminy ogrzewa się w ciągu 1 godziny do temperatury 140° i utrzymuje się w tej temperaturze w ciągu 1 godziny. Stop oziębia się, po czym rozpuszcza w 300 częściach objętościowych octanu etylu, gorący roztwór sący się z węglem odbarwiającym i pozostawia do wykrystalizowania 10b-fenilo-1,3,4,10b-tetrahydropirymido[2,1-a]izoindol - 6(2H)-on, o wzorze 14, o temperaturze topnienia 176—177°.

Stosując różne produkty wyjściowe otrzymuje się w podobny sposób następujące związki:

10-(p-chlorofenilo)-1,3,4,10b-tetrahydro - pirymido[2,1-a]izoindol-6(2H)-on, o temperaturze topnienia 159—160°:

10b-(m-nitrofenilo)-1,3,4,10b-tetrahydro - pirymido[2,1-a]izoindol-6(2H)-on, o temperaturze topnienia 176,5—178°:

10b-(p-metoksyfenylo)-1,3,4,10b-tetrahydro - pirymido[2,1-a]izindol-6(2H)-on, o temperaturze topnienia 161,5—163°:

10b-(p-metolotiofenylo)-1,3,4,10b-tetrahydro - pirymido[2,1-a]izindol-6(2H)-on, o temperaturze topnienia 163—164°:

10b-(p-etoksyfenylo)-1,3,4,10b-tetrahydro - pirymido[2,1-a]izindol-6(2H)-on, o temperaturze topnienia 166—167°:

10b-(3'-amino-4'-chlorofenylo)-1,3,4,10b - tetrahydro-pirimido[2,1-a]izindol-6(2H)-on, o temperaturze topnienia 168—169°:

10b-(2'-hydroksy-5'-metylofenylo)-1,3,4,10b - tetrahydro-pirimido[2,1-a]izindol-6(2H)-on, o temperaturze topnienia 257—259°:

10b-(p-bromofenylo)-1,3,4,10b-tetrahydro - pirymido[2,1-a]izindol-6(2H)-on, o temperaturze topnienia 151—152°:

10b-(p-fluorofenylo)-1,3,4,10b-tetrahydro - pirymido[2,1-a]izindol-6(2H)-on, o temperaturze topnienia 143—146° i

7a-fenylo-7,7a-dwuhydro-12H - izoindolo[2,1-a]pirymidyn-12-on, o wzorze 15 i temperaturze topnienia 252—254°.

Przykład VII. 22,6 części kwasu o-benzoilobenzoesowego rozpuszcza się w 50 częściach objętościowych chlorobenzenu i zadaje 8,8 częściami N-metylo-1,3-propanodwuaminy.

Ogrzewa się całość przy powolnym oddestylowaniu wody reakcyjnej i chlorobenzenu, aż do osiągnięcia po 1½ godzinie temperatury wrzenia czystego chlorobenzenu. Odpędza się w tym czasie 3,5 części wody. Po oziębieniu roztworu chlorobenzenu dodaje się do zapoczątkowania zmętnienia eter naftowy (temperaturze wrzenia 30—60°), po czym wykrystalizowuje 1-metylo-10b-fenylo-1,3,4,10b - tetrahydro - pirymido[2,1-a]-6(2H)-on, o wzorze 16. Po przekrystalizowaniu z octanu etylu produkt topnieje w temperaturze 169—171°.

Stosując odpowiednie związki wyjściowe otrzymuje się w podobny sposób następujące związki:

1-metylo-10b-(p-chlorofenylo)-1,3,4,10b - tetrahydro-pirimido[2,1-a]izindol-6(2H)-on, o temperaturze topnienia 142—144° i

1-metylo-10b-(m-nitrofenylo)-1,3,4,10b - tetrahydro-pirimido[2,1-a]izindol-6(2H)-on, o temperaturze topnienia 166—168°.

Przykład VIII. 25,6 części kwasu o-(p'-anizolo)-benzoowego ogrzewa się z 8,8 częściami N-metylo-1,3-propanodwuaminy i 50 częściami objętościowymi o chlorotoluenu w ciągu 2 godzin do temperatury 159°, przy czym woda reakcyjna i chlorotoluen powoli oddestylowują. Po odparowaniu chlorotoluenu bezpostaciowy surowy produkt destyluje się w wysokiej próżni. Destylat przechodzący w temperaturze 213° przy ciśnieniu 0,03 mm Hg. zestala się, po czym przekrystalizowuje się surowy produkt z octanu etylu. Otrzymuje się czysty 1-metylo-10b-(p-metoksyfenylo)-1,3,4,10b-tetrahydro-pirimido[2,1-a]izindol-6(2H)-on, o wzorze 17, o temperaturze topnienia 128—131°.

Stosując odpowiednie produkty wyjściowe

otrzymuje się w podobny sposób następujące związki:

1-etylo-10b-(p-chlorofenylo)-1,3,4,10b - tetrahydro-pirimido[2,1-a]izindol-6(2H)-on, bezpostaciowy, (temperatura topnienia 200—202°) 0,04 mm Hg:

1-propylo-10b-(p-chlorofenylo)-1,3,4,10b - tetrahydro-pirimido[2,1-a]izindol-6(2H)-on, bezpostaciowy, o temperaturze wrzenia 198—200° (0,02 mm Hg, i

1-etylo-10b-(p-metoksyfenylo)-1,3,4,10b - tetrahydro-pirimido[2,1-a]izindol-6(2H)-on, o temperaturze topnienia 126—129°.

Przykład IX. 22,6 części kwasu o-benzoilobenzoesowego i 11,6 części N-propylo-1,3-propanodwuaminy ogrzewa się z 50 częściami objętościowymi o-dwuchlorobenzenu w ciągu 1½ godziny aż do osiągnięcia temperatury wrzenia tego ostatniego, przy czym oddestylowuje się azeotropowo w przybliżeniu teoretyczna ilość wody reakcyjnej. Przezroczysty roztwór odparowuje się w próżni do suchości, olejową pozostałość rozpuszcza się w octanie etylu i przez wkraplanie pentanu wytrąca krystaliczny produkt. Otrzymamy 1-propylo-10b-fenylo-1,3,4,10b-tetrahydro - pirymido[2,1-a]izindol-6(2H)-on o wzorze 18, topnieje w temperaturze 135—137°. W podobny sposób otrzymuje się z kwasu o-benzoilobenzoesowego i N-etylo-1,3-propanodwuaminy 1-etylo-10b-fenylo-1,3,4,10b - tetrahydro - pirymido[2,1-a]izindol-6(2H)-on, o temperaturze topnienia 131—133°.

Przykład X. 34,0 części kwasu o-(3-sulfamoiolo-4-chlorobenzoiolo)-benzoowego rozpuszcza się w 150 częściach objętościowych alkoholu n-amyłowego. Do otrzymanego roztworu wkrapla się 7,5 części 1,3-propanodwuaminy i powoli destyluje aż do osiągnięcia temperatury wrzenia czystego alkoholu amyłowego (136,5°). Oddestylowuje się w tym czasie 3,4 części wody. Przezroczysty roztwór pozostawia się do oziębienia, przy czym krystalizuje 10b-(3'-sulfamoiolo-4'-chlorofenylo)-1,3,4,10b-tetrahydro-pirimido[2,1-a]izindol-6(2H)-on, o wzorze 19. Po przekrystalizowaniu z metanolu produkt topnieje w temperaturze 222—224°.

Przykład XI. 22,6 części kwasu o-benzoilobenzoesowego i 10,1 części 1,4-butanodwuaminy ogrzewa się ze 100 częściami objętościowymi o-dwuchlorobenzenu w ciągu 2 godzin do temperatury 179°, przy czym woda reakcyjna destyluje azeotropowo z małą ilością dwuchlorobenzenu. Wreszcie rozpuszczalnik oddestylowuje się w próżni, otrzymany jako pozostałość olej po pewnym czasie samorzutnie krystalizuje. Po przekrystalizowaniu z benzenu otrzymuje się czysty 11b-fenylo-1,2,3,4,11b - heksahydro - 7H-[1,3]diazepino[2,1-a]izindol-7-on, o wzorze 20, o temperaturze topnienia 180—181°. Stosując jako produkt wyjściowy kwas o-(p'-chlorobenzoiolo)-benzoowy w podobny sposób otrzymuje się 11b-(p-chlorofenylo)-1,2,3,4,5,11b-heksahydro-7H - [1,3]diazepino[2,1-a]izindol-7-on, o temperaturze topnienia 134—135°.

Przykład XII. 26,1 części kwasu o-(p-chlorobenzoiolo)-benzoowego i 19,3 części 2,2'-dwi-

fenyldwuaminy (o,o'-dwuaminodwufenyl) ogrzewa się do temperatury 160° i utrzymuje w tej temperaturze w ciągu 2 godzin. Po oziębieniu surowy produkt przekrystalizowuje się z chlorobenzenu. Otrzymuje się czysty 9a-(p-chlorofenyl)-9,9a-dwuhydro-14H - dwubenzo[4,5,6,7,][1,3]dwa-zepino[2,1-a]izoindol-14-on, o wzorze 21, o temperaturze topnienia 321—323°.

Przykład XIII. 26,2 części kwasu 3-(p-chlorobenzoilo)-pikolinowego i 9,0 części 1,3-propanodwuaminy ogrzewa się do temperatury 160° i utrzymuje w tej temperaturze w ciągu 1½ godziny. Surowy produkt po oziębieniu przekrystalizowuje się z octanu etylu. Otrzymuje się czysty 10b-(p-chlorofenyl)-1,3,4,10b - tetrahydropirydo[3',2'-3,4]pirolo[2,1-a]pirymidin-6(2H)-on, o wzorze 22 i o temperaturze topnienia 246—247°.

W podobny sposób otrzymuje się stosując etylenodwuaminę zamiast 1,3-propanodwuaminy 9b-(p-chlorofenyl)-1,2,3,9b-tetrahydro-5H - imidazo[1',2'-1,2]pirolo[4,3-b]pyrydyn-5-on, o wzorze 23, o temperaturze topnienia 226—227°.

Przykład XIV. 17,8 części kwasu 3-benzoilopropionowego ogrzewa się z 8,6 częściami etylenodwuaminy w ciągu 2½ godziny do temperatury 150—160°. Surową masę reakcyjną następnie rozpuszcza się w 25 częściach octanu etylu, produkt reakcji po wykrystalizowaniu odsąca się i przekrystalizowuje z mieszaniny octanu etylu i ligroiny. Otrzymuje się czysty 7a-fenyl-heksahydro-5H-pirol[1,2-a]imidazol-5-on, o wzorze 24 i temperaturze topnienia 129,5°.

Przykład XV. 17,8 części kwasu 3-benzoilopropionowego zawieszają się w 125 częściach chlorobenzenu następnie dodaje 8 części N-metyloetylenodwuaminy i ogrzewa z jednoczesnym oddestylowywaniem wody i chlorobenzenu w ciągu ½ godziny. Następnie usuwa się pozostały chlorobenzen w próżni i pozostałość przekrystalizowuje najpierw z octanu etylu, a następnie z mieszaniny ligroiny i octanu etylu. Otrzymuje się czysty 1-metylo-7a-fenylheksahydro-5H-pirol[2,1-a]imidazol-5-on o wzorze 25, który topnieje w temperaturze 94°.

W analogiczny sposób wytwarza się na przykład:

1-metylo-7a-(p-chlorofenyl)-heksahydro - 5H-pirol[1,2-a]imidazol-5-on, o temperaturze topnienia 84° i

1-metylo-7a-(m-nitrofenyl)-heksahydro - 1H-pirol[1,2-a]imidazol-5-on, o temperaturze topnienia 129,5°.

Przykład XVI. 23,4 części kwasu 3-(p-tert. butylobenzoilo)-propionowego i 10 części etylenodwuaminy ogrzewa się w ciągu 2 godzin do temperatury 150—160°. Po oziębieniu krystalizuje produkt reakcji z octanu etylu. Czysty 7a-(p-tert. butylofenyl)-heksahydro-5H-pirol[1,2-a]imidazol-5-on o wzorze 26 topnieje w temperaturze 202°.

W podobny sposób wytwarza się następujące związki:

7a-(p-chlorofenyl)-heksahydro-5H - pirol[1,2-a]imidazol-5-on, o temperaturze topnienia 156°:

7a - (p-tolilo) - heksahydro-5H-pirol[1,2-a]imidazol-5-on, o temperaturze topnienia 134,5°:

7a-(p-metoksyfenyl)-heksahydro-5H - pirol[1,2-a]imidazol-5-on, o temperaturze topnienia 147,6°:

7a-(α,α,α-trójkfluoro-m-tolilo) - heksahydro-5H-pirol[1,2-a]imidazol-5-on, o temperaturze topnienia 119,5°:

7a-(o-hydroksyfenyl)-heksahydro - 5H - pirol[1,2-a]imidazol-5-on, o temperaturze topnienia 200° i

7a-(m-nitrofenyl) - heksahydro-5H-pirol[1,2-a]imidazol-5-on, o temperaturze topnienia 164,5°:

Przykład XVII. Ogrzewa się 25,4 części kwasu 3-benzoilo-2-fenylpropionowego z 8 częściami etylenodwuaminy do temperatury 150—170° w ciągu godziny. Następnie ekstrahuje się oziębioną mieszaninę reakcyjną wielokrotnie gorącą ligroiną, zateża otrzymany roztwór i krystalizuje wytrącony produkt z octanu etylu. Czysty 6,7a-dwufenyl - heksahydro-5H-pirol[1,2-a]imidazol-5-on o wzorze 27 topnieje w temperaturze 168°.

W analogiczny sposób wytwarza się 6-fenyl-7a-(4'-metoksyfenyl) - heksahydro-5H-pirol[1,2-a]imidazol-5-on, o temperaturze topnienia 150°.

Przykład XVIII. Ogrzewa się 16,4 części kwasu o-acetylobenzoosowego i 7 części etylenodwuaminy w 120 częściach chlorobenzenu z oddestylowywaniem chlorobenzenu i uwolnionej wody w ciągu 3 godzin. Zamiast chlorobenzenu można stosować również o-chlorotoluen lub inny podobny rozpuszczalnik. Następnie zateża się roztwór reakcyjny w próżni, pozostałość rozcieńcza octanem etylu i pozostawia na noc w lodówce do wykrystalizowania. Produkt reakcji odsąca się i oczyszcza przez przekrystalizowanie z octanu etylu. Temperatura topnienia 9b-metylo-1,2,3,9b-tetrahydro-5H-imidazo[2,1-a]izoindol-5-onu o wzorze 28 wynosi 112°.

W analogiczny sposób otrzymuje się następujące związki:

9b-etylo-1,2,3,9b - tetrahydro-5H-imidazo[2,1-a]izoindol-5-on, o temperaturze topnienia 98°:

9b-benzyl-1,2,3,9b - tetrahydro-5H-imidazo[2,1-a]izoindol-5-on, o temperaturze topnienia 117°:

1,9b-dwumetylo-1,2,3,9b-tetrahydro - 5H-imidazo[2,1-a]izoindol-5-on, o temperaturze topnienia 74° i

1-etylo-9b-metylo-1,2,3,9b - tetrahydro-5H-imidazo[2,1-a]izoindol-5-on, o temperaturze topnienia 79,5°.

Przykład XIX. 17,8 części kwasu o-propionobenzoesowego i 11 części o-fenylodwuaminy ogrzewa się w 200 częściach chlorobenzenu z oddestylowywaniem wody i chlorobenzenu, w ciągu 1 godziny. Następnie pozostały chlorobenzen usuwa się w próżni i pozostałość destyluje w wysokiej próżni. Destylat zostaje po czym przekrystalizowuje się go z małej ilości octanu etylu. Czysty 4b-etylo-4b, 5-dwuhydro-11H-benzo[4,5]imidazo[2,1-a]izoindol-11-on o wzorze 29 topnieje w temperaturze 134°.

W analogiczny sposób wytwarza się 4b-metylo-4,5 - dwuhydro-11H-benzo[4,5]imidazo[2,1-a]izoindol-11-on, o temperaturze topnienia 182,5° z kwasu o-acetylobenzoosowego i o-fenylodwuaminy.

Przykład XX. 17,8 części kwasu 3-benzoilopropionowego i 8 części 1,3-propanodwuminy ogrzewa się w ciągu 2½ godziny do temperatury 150—160° i otrzymany produkt oczyszcza przez przekrystalizowanie z octanu etylu. Jednakże można również prowadzić reakcję w chlorobenzenu z oddestylowywaniem mieszaniny powstającej wody i chlorobenzenu. Temperatura topnienia czystego 8a-fenilo - heksahydro - pirolo[1,2-a]pirymidyn-6(2H)-onu o wzorze 30 wynosi 134°.

W analogiczny sposób otrzymuje się następujące związki:

8a-(p-chlorofenilo)-heksahydro - pirolo[1,2-a]pirymidyn-6(2H)-on, o temperaturze topnienia 125°:

8a-(p-tolilo)-heksahydro-pirolo[1,2-a]pirymidyn - 6(2H)-on, o temperaturze topnienia 147,5°:

8a-(p-tert.butylofenilo)-heksahydro - pirolo[1,2-a]pirymidyn-6(2H)-on o temperaturze topnienia 178,5°:

8a-(m-chlorofenilo)-heksahydro - pirolo[1,2-a]pirymidyn-6(2H)-on, o temperaturze topnienia 110°:

8a-(m-tolilo)-heksahydro - pirolo[1,2-a]pirymidyn-6(2H)-on, o temperaturze topnienia 92,5°:

7,8a-dwufenilo-heksahydro - pirolo[1,2-a]pirymidyn-6(2H)-on, o temperaturze topnienia 164,8°:

8a-(o-hydroksyfenilo)-heksahydro - pirolo[1,2-a]pirymidyn-6(2H)-on, o temperaturze topnienia 144,5°:

8a-(α,α,α-trójsfluoro-m-tolilo) - heksahydro-pirolo[1,2-a]pirymidyn-6(2H)-on, o temperaturze topnienia 97,5°:

7-fenilo-8a-(p-metoksyfenilo)-heksahydro - pirolo[1,2-a]pirymidyn-6(2H)-on, o temperaturze topnienia 156°:

1-metylo-8a-(p-chlorofenilo) - heksahydro-pirolo[1,2-a]pirymidyn-6(2H)-on, o temperaturze wrzenia 151—152° (0,05 mm Hg i

1-etylo-8a-(p-chlorofenilo)-heksahydro - pirolo[1,2-a]pirymidyn-6(2H)-on, o temperaturze wrzenia 151—152°/0,1 mm Hg.

Przykład XXI. 19,2 części kwasu 4-benzolomastowego i 7 części etylenodwuminy ogrzewa się w ciągu 2½ godziny do temperatury 150°, po czym kilkakrotnie ekstrahuje gorącym octanem etylu i pozostawia do wykryszalizowania. Przez przekrystalizowanie z octanu etylu lub ligroiny otrzymuje się czysty 8a-fenilo-heksahydro-imidazo[1,2-a]pyridyn-5(1H)-on, o wzorze 31, o temperaturze topnienia 137°.

W analogiczny sposób wytwarza się następujące związki:

7,7-dwumetylo-8a-fenilo-heksahydro - imidazo[1,2-a]pyridyn-5(1H)-on, o temperaturze topnienia 99,5°:

6,7-dwufenilo-8a-(p-metoksyfenilo) - heksahydro-imidazo[1,2-a]pyridyn-5(1H)-on, o temperaturze topnienia 187,5° i

1-metylo-8a-fenilo-heksahydro - imidazo[1,2-a]pyridyn-5(1H)-on, o temperaturze wrzenia 135—137°/0,03 mm Hg.

Przykład XXII. 20,8 części kwasu 3-(p-anizoilo)-propionowego i 10 części 1,4-butanodwuminy w 180 częściach chlorobenzenu ogrzewa się w ciągu 2 godzin tak, że oddestylować około połowy chlorobenzenu, po czym resztę chlorobenze-

nu odpędza się w próżni, a pozostałość ekstrahuje parą razy gorącą ligroiną (o temperaturze wrzenia 60—90°) i roztwór zateża. Utworzone kryształy przekrystalizowuje się z ligroiny. Otrzymuje się czysty 9a-(p-metoksyfenilo)-oktahydro-7H-pirolo[1,2-a][1,3]diazepin-7-on, o wzorze 32, o temperaturze topnienia 100,2°.

W analogiczny sposób wytwarza się następujące związki:

9a-fenilo-oktahydro-7H - pirolo[1,2-a][1,3]diazepin-7-on, o temperaturze topnienia 109° i

9a-p-tolilo - oktahydro-7H-pirolo[1,2-a][1,3]diazepin-7-on, o temperaturze topnienia 104,5°.

Przykład XXIII. 19,2 części kwasu 4-benzolomastowego i 9 części 1,3-propanodwuminy ogrzewa się w ciągu 2½ godziny do temperatury 150—160°. Oziębioną do temperatury około 60° mieszaninę reakcyjną ekstrahuje się gorącym octanem etylu i otrzymany roztwór oczyszcza węglem. Przy zateżeniu wytrąca się produkt reakcji, który oczyszcza się przez przekrystalizowanie z octanu etylu. Otrzymuje się 9a-fenilo-oktahydro-6H-pirydo[1,2-a]pirymidyn-6-on, o wzorze 33, o temperaturze topnienia 142,5°.

W analogiczny sposób wytwarza się:

8,8-dwumetylo-9a-fenilo - oktahydro-6H-pirydo[1,2-a]pirymidyn-6-on, o temperaturze topnienia 120°.

Przykład XXIV. 16,4 części kwasu o-acetylobenzoosowego i 8 części 1,3-propanodwuminy ogrzewa się w ciągu 2 godzin do temperatury 150—160°, po czym mieszaninę reakcyjną destyluje się w wysokiej próżni. Otrzymany 10b-metylo-1,3,4,10b - tetrahydro-piryrido[2,1-a]izoindol-6(2H)-on o wzorze 34 wrze w temperaturze 120—123°/0,1 mm Hg, a po krystalizacji z mieszaniny octanu etylu i benzyny topnieje w temperaturze 64,5°.

W analogiczny sposób wytwarza się następujące związki:

10b-etylo-1,3,4,10b-tetrahydro - pirymido[2,1-a]izoindol-6(2H)-on, o temperaturze topnienia 127,5°:

10b-benzyllo-1,3,4,10b-tetrahydro - pirymido[2,1-a]izoindol-6(2H)-on, o temperaturze topnienia 181° i

1,10b-dwumetylo-1,3,4,10b-tetrahydro - pirymido[2,1-a]izoindol-6(2H)-on, o temperaturze wrzenia 121—123°/0,05 mm Hg.

Przykład XXV. 16,4 części kwasu o-acetylobenzoosowego i 13,2 części 1,4-butanodwuminy ogrzewa się w ciągu 3 godzin do temperatury 160—180°. Po oziębieniu ekstrahuje się mieszaninę reakcyjną octanem etylu i zateża rozpuszczalnik, przy czym następuje krystalizacja. Otrzymuje się po przekrystalizowaniu 11b-metylo-1,2,3,4,5,11b - heksahydro-7H-[1,3]diazepino[2,1-a]izoindol-7-on, o wzorze 35, o temperaturze topnienia 136,5°.

Przykład XXVI. 23,2 części kwasu 2-benzolocykloheksanokarboksylowego ogrzewa się ze 100 częściami objętościowymi o-chlorotoluenu i 7,2 częściami etylenodwuminy w ciągu 2 godzin do temperatury 160°, przy czym oddestylowuje się woda reakcyjna i część o-chlorotoluenu. Mieszaninę reakcyjną odparowuje się w próżni do su-

niny cykloheksanu i octanu etylu. Otrzymuje się chości i pozostałość przekrystalizowuje z miesza-
9b-fenilo - dekahydro-5H-imidazo[2,1-a]izindol-5-
-on, o wzorze 36 o temperaturze topnienia 136—
—137°.

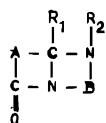
W analogiczny sposób otrzymuje się stosując 1,3-propanodwuaminy zamiast etylenodwuaminy
10b-fenilo - dekahydro - pirymido[2,1-a]izindol-
-6(6aH)-on, o wzorze 37 i temperaturze topnienia
169—172°.

Zastrzeżenia patentowe

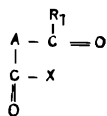
1. Sposób wytwarzania nowych skondensowanych heterocyklicznych związków posiadających w cząsteczce wspólny atom azotu dla dwóch układów pierścieniowych, o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza niższą resztę alkilową, resztę arylową, aralkilową lub heteroarylową ewentualnie podstawioną przez niższą grupę alkilową, alkoksylową, alkilotio, alkilosulfonylową, alkiloaminową, dwualkiloaminową, alkanoloaminową, alkilosulfamoilową lub dwualkilo-sulfamoilową, grupę hydroksylową, nitrową, aminową, sulfogrupę, grupę sulfamoilową lub trójfluorometylową i (albo) atomem chlorowca, a R_2 oznacza wodór, niższą resztę alkilową podstawioną ewentualnie przez grupę hydroksylową lub aminową, niższą grupę alkoksylową, alkilotio, alkiloaminową lub dwualkiloaminową, polimetylenoiminową, lub podstawioną alkilem grupę polimetylenoimidową i 5—7 członach pierścienia, niższą grupę 4-alkilo-1-piperazynylową, grupę morfolinową lub tiomorfolinową lub ewentualnie podstawioną zgodnie z

definicją R_1 resztę aralkilową, A i B oznaczają dwuwartościową ewentualnie podstawioną alifatyczną, cykloalifatyczną, aromatyczną, aralifatyczną lub heterocykliczną resztę o 2—4 atomach węgla, przy czym nie więcej niż sąsiednie atomy węgla każdej z tych reszt mogą należeć do innego układu pierścieniowego, ponadto co najmniej jedna z reszt A i R_1 związana jest aromatycznie lub heteroaromatycznie z centralnym atomem węgla, **znamienny tym**, że kwas γ -, δ - lub ϵ -ketonokarboksylowy lub jego pochodną, o wzorze ogólnym 2, w którym X oznacza grupę hydroksylową, chlor, brom lub niższą grupę alkoksylową lub alkanoilową, a R_1 i A mają znaczenie podane przy omawianiu wzoru ogólnego 1, które to związki mogą występować całkowicie lub częściowo w postaci tautomerycznej o wzorze ogólnym 3 wprowadza się w reakcję ze związkiem o wzorze ogólnym 4, w którym B i R_2 mają znaczenie podane przy omawianiu wzoru ogólnego 1 i otrzymany produkt ewentualnie przeprowadza się w sól z nieorganicznym lub organicznym kwasem.

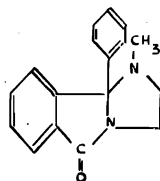
2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że związek o wzorze ogólnym 5, w którym R_1 , R_2 , A i B mają znaczenie podane w zastrz. 1 i który może występować całkowicie lub częściowo w postaci tautomerycznej o wzorze ogólnym 6 poddaje się ogrzewaniu z jednoczesnym odszczepieniem wody i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza się w sól z nieorganicznym lub organicznym kwasem.



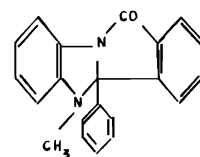
wzór 1



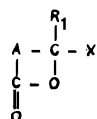
wzór 2



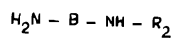
wzór 9



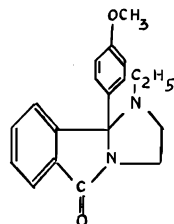
wzór 10



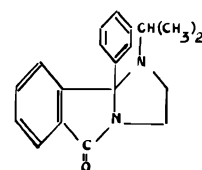
wzór 3



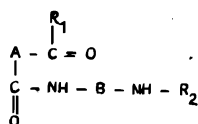
wzór 4



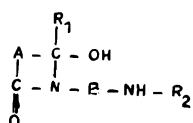
wzór 11



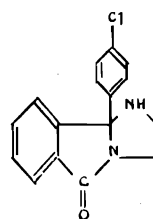
wzór 12



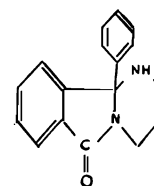
wzór 5



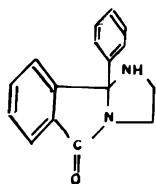
wzór 6



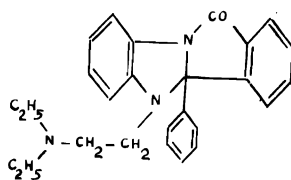
wzór 13



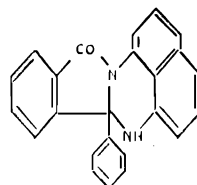
wzór 14



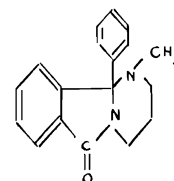
wzór 7



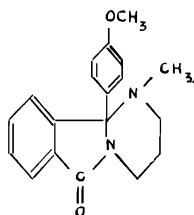
wzór 8



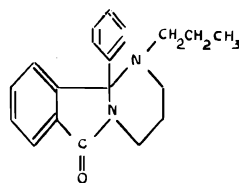
wzór 15



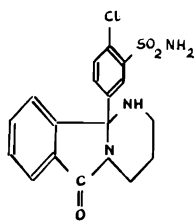
wzór 16



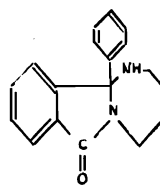
wzór 17



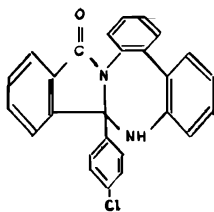
wzór 18



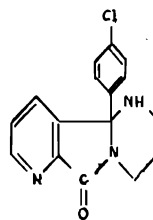
wzór 19



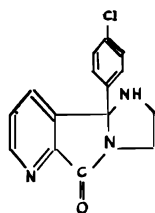
wzór 20



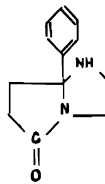
wzór 21



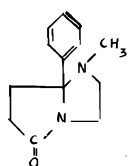
wzór 22



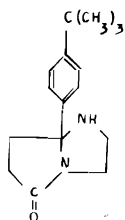
wzór 23



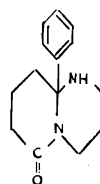
wzór 24



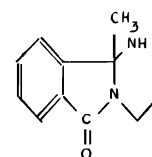
wzór 25



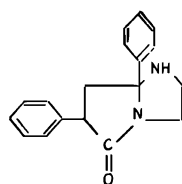
wzór 26



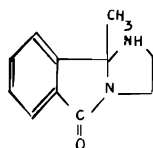
wzór 33



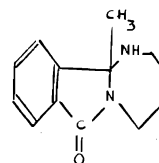
wzór 34



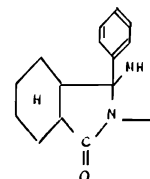
wzór 27



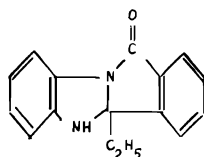
wzór 28



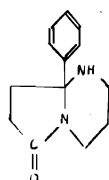
wzór 35



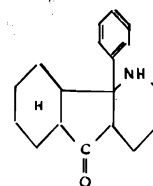
wzór 36



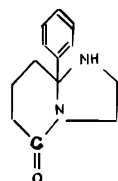
wzór 29



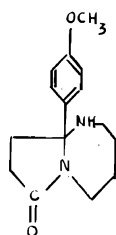
wzór 30



wzór 37



wzór 31



wzór 32