

O 1958

Expediente núm. _____



241788

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCION

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una **PATENTE DE INVENCION** por 20 años, en España

a favor de

J.R. Geigy, A.G., de nacionalidad

suiza domiciliado en Basilea (Suiza),

calle de núm.

por:

• PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS BASICOS DE AZEPINA •

Nº 6749

241788

Agente Sr. JAIME ISERN MIRALLES.

241786



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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS BASICOS DE AZEPINAS", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY, A.G., domiciliada en BASILEA (Suiza).

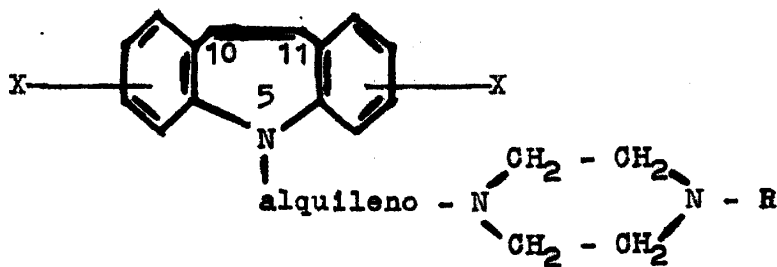
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a nuevas azepinas substituídas básicamente con valiosas propiedades farmacológicas, así como a procedimientos para su preparación.

5. La 5-dibenzo[b,f]azepina que a continuación se denominará iminoestilbeno y derivados de la misma, hasta el presente no han llegado a ser conocidos. Ahora bien, se ha encontrado que los iminoestilbenos N-substituídos de fórmula general

241786



en la que significan

X hidrógeno, un átomo de halógeno, o un grupo alkilo de bajo peso molecular,

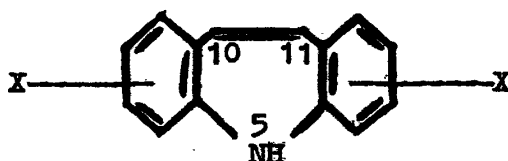
5. **alquileno** un radical alquileno con 2-6 átomos de carbono y por lo menos dos eslabones de puente entre ambos átomos de nitrógeno, y

R un radical alkilo, alcoiloalkilo, o hidroxialkilo de bajo peso molecular,

10. poseen valiosas propiedades farmacológicas, particularmente eficacia antialérgica, antiemética y sedante, entrando en consideración entre otro para el tratamiento de ciertas formas de enfermedades mentales.

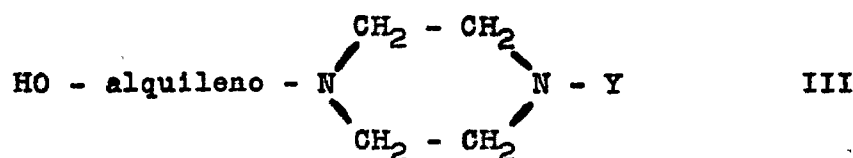
15. Las sales diamónicas bis-cuaternarias que se originan a base de las bases terciarias antes definidas, por transposición con dos moles de un éster apto para reaccionar de un alcohol alifático o aralifático, en parte producen efecto como Ganglioplegica.

Para la preparación de los nuevos compuestos se transpone un iminoestilbeno de fórmula general





en presencia de un fijador de ácidos, o un compuesto metálico de un iminoestilbeno de esta naturaleza, con un éster apto para reaccionar de un aminoalcohol de fórmula general



5. a cuyo efecto Y significa un radical alkilo o alcanciloxialkilo de bajo peso molecular, y X y alquileo tienen la significación antes facilitada, se hidroliza, en caso deseado a continuación, los compuestos en los que Y está materializada por un radical alcanciloxialkilo, en compuestos respectivos con un radical hidroxialkilo R y se hace reaccionar en caso deseado, con los productos reaccionales de fórmula general I, por lo menos dos moles de un éster apto para reaccionar de un alcohol alifático o aralifático.

15. Como fijadores de ácidos son apropiadas, particularmente, amidasódica, amida de litio, amida potásica, solio, litio o potasio, y como compuestos metálicos de los iminoestilbenos los compuestos de metales alcalinos. Como ésteres aptos para reaccionar de aminoalcoholes de fórmula general III entran en cuenta, particularmente los halogenuros, además, por ejemplo,
20. ésteres arilsulfónicos y sales alcalinas de ésteres ácidos de ácido sulfúrico; individualmente se cita cloruro de beta-(4-metil-piperazino)-etilo, cloruro de beta-(4-isopropil-piperazino)-etilo, cloruro de beta-(4-alil-piperazino)-etilo, cloruro de beta-(4-etil-piperazino)-propilo, cloruro de beta-(4-isobutil-piperazino)-propilo, cloruro de gamma-(4-metil-piperazino)-propilo, cloruro de gamma-(4-isopropil-piperazino)-propilo, cloruro de delta-(4-metil-piperazino)-butilo y cloruro de

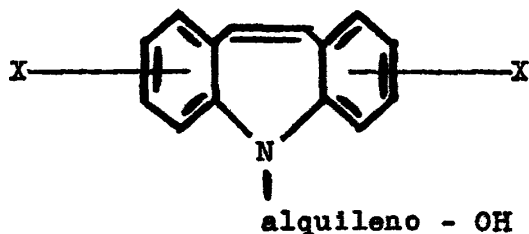
241786



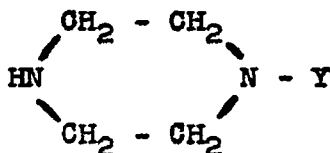
omega-(4-metil-piperazino)-hexilo.

Iminoestilbenos apropiados para la transposición, además del iminoestilbeno, son por ejemplo el 3,7-dicloro-iminoestilbeno, 2,8-dicloro-iminoestilbeno, 1,9-dicloro-iminoestilbeno, 5. 3,7-dibromo-iminoestilbeno, 3,7-dimetil-iminoestilbeno y 2,8-dimetil-iminoestilbeno. Las materias de partida son obtenidas a base de los compuestos iminodibencilo correspondientes por transformación en N-acilderivados fácilmente dissociables, halogenación, por ejemplo con bromosuccinimida, disociación de hidrógeno halogenado e hidrólisis. 10.

Por lo demás se puede preparar compuestos de fórmula general I, transponiendo un éster apto para reaccionar de un N-hidroxiálkil-iminoestilbeno de fórmula general



particularmente un éster de hidrácido halogenado o éster aril-sulfónico con una piperazina N-sustituída de fórmula general 15.



a cuyo efecto X, alquileno e Y tienen la significación antes indicada, hidrolizando en caso deseado, a continuación, los compuestos en los que Y está materializada por un radical alciloalkilo en los correspondientes compuestos con un radi- 20.



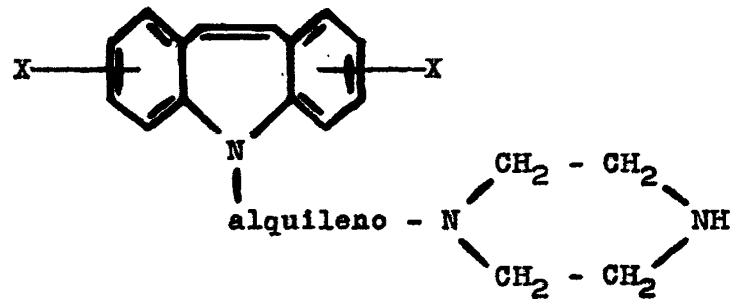
- 5 -

241786

cal hidroxí-alkilo R.

- Se llega a materias de partida de fórmula general IV, por ejemplo transponiendo compuestos metálicos alcalinos de iminoestilbenos, de fórmula general II con diésteres aptos para reaccionar de alcanodíoles, particularmente de tales alcanodíoles que tienen dos componentes ácidos diferentes, como por ejemplo alfa-bromo-beta-cloro-alcanos, alfa-bromo-omega-cloro-alcanos, ésteres arilsulfónicos de cloroalcanoles y bromoalcanoles, así como sales alcalinas de éteres cloroalkil- y bromoalkil-sulfúricos. Como piperazinas N-sustituídas de fórmula general V entran en consideración por ejemplo la N-metil-, N-etil-, N-n-propil-, N-alil- y N-acetoxi-etil-piperazina.

- Además se puede preparar iminoestilbenos N-sustituídos de fórmula general I, transponiendo un piperazino-alkil-iminoestilbeno de fórmula general



VI

con un éster apto para reaccionar de un alcohol de fórmula general.



VII

- a cuyo efecto X, alquileno y R tienen la significación antes facilitada, o con un óxido de alquileno de bajo peso molecular. Se obtiene materias de partida de fórmula general VI análogas a las materias finales de fórmula general I por transposición de

20.

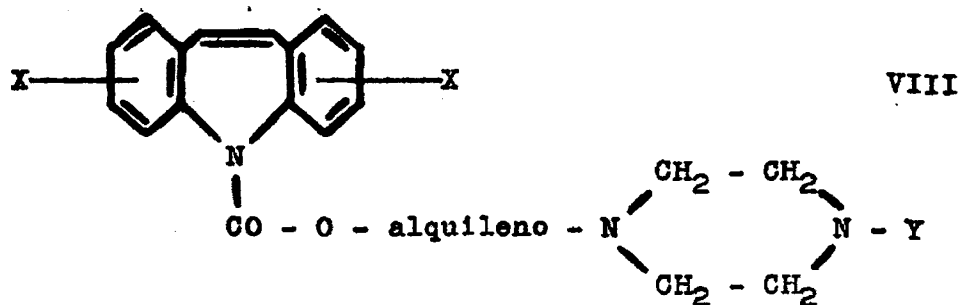
-6-

241786 - 8 MAR 1966



compuestos de metal alcalino de iminoestilbenos con ésteres aptos para reaccionar de piperazinoalcanoles con posición 4 no substituída. Como ésteres aptos para reaccionar de alcoholes de fórmula general VII se cita bromuro de metilo, yoduro de metilo, bromuro de alkilo, yoduro de etilo, bromuro de n-butilo, sulfato de dimetilo, sulfato de dietilo, acetato de beta-cloroetilo, y acetato de beta-bromoetilo, como óxidos de alquileno óxido de etileno y óxido de propileno

- Finalmente se puede preparar los nuevos iminoestilbenos
10. N-substituídos, de fórmula general I y sus sales diamónicas bis-cuaternarias, asimismo transponiendo un iminoestilbeno de fórmula general II, eventualmente en presencia de un fijador de ácidos, o un compuesto metálico de tal iminoestilbeno, con fosgeno, transponiendo el 5-clorocarbonil-iminoestilbeno que
15. se ha originado con un aminoalcohol de fórmula general III, y calentando el 5-(carbo-piperazino-alcoxi)-iminoestilbeno así obtenido, de fórmula general



- hasta la disociación de dióxido de carbono, elaborando el producto reaccional en caso deseado ulteriormente, como se ha indicado en el primer procedimiento.
- 20.

Por acumulación de ésteres aptos para reaccionar, particularmente halogenuros, sulfatos o ésteres arilsulfónicos de alcoholes alifáticos y aralifáticos, por ejemplo de yoduro de

- 7 -

241786

- 8



7.

metilo, sulfato de dimetilo, metiléster p-toluensulfónico, bromuro de etilo, yoduro de etilo, sulfato de dietilo, cloruro de bencilo, o bromuro de bencilo, se originan, a base de las bases terciarias de fórmula general I, de modo usual, compuestos dia-

5. mónicos bis-cuaternarios.

Las bases terciarias forman sales que en parte son hidrosolubles, con ácidos inorgánicos u orgánicos, como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metansulfónico, ácido etandisulfónico, ácido acético, ácido cítrico, ácido málico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido benzoico y ácido ftálico.

10.

Los ejemplos siguientes dilucidarán más detenidamente la preparación de los nuevos compuestos. En ellos las partes significan partes en peso; éstas se comportan con respecto a las partes en volumen como el gramo al centímetro cúbico. Las temperaturas están indicadas en grados Celsius.

15.

E J E M P L O 1.

9,7 partes de iminoestilbeno son disueltas en 150 partes en volumen de benceno absoluto y mezcladas con la base de 15 partes de dihidrocloruro de 1-(gamma-cloro-propil)-4-metil-piperazina en 300 partes en volumen de benceno. Bajo enérgica agitación es adicionada a gotas, a 40-50°, una suspensión de 2,5 partes de amida sódica en tolueno. Se agita la mezcla reaccional aún durante 3 horas a 50°, hirviéndola seguidamente durante 16 horas bajo reflujo. Entonces es enfriada a temperatura ambiente, descomponiéndola con agua. La fase bencénica es separada y sacudida repetidas veces con ácido acético diluído. Los extractos acéticos unidos son alcalinizados con lejía de sosa concentrada. El aceite segregado es recogido en éter de petróleo, la solución es secada y concentrada a un volumen re-

20.

25.

30.



-8-

241786

.8 M

ducido, después de lo cual se presenta cristalización. El N-(4-metil-piperazino-propil)-iminoestilbena así obtenido funde a 86-88°.

E J E M P L O 2.

5. 13 partes de 3,7-dicloro-iminoestilbena son disueltas en 300 partes en volumen de benceno absoluto y mezcladas con la solución de la base a base de 14 partes de dihidrocloruro de 1-(gamma-cloro-propil)-4-metil-piperazina en 200 partes en volumen de benceno absoluto. Bajo agitación enérgica se adiciona a gotas a 50° 2,5 partes de amida sódica, suspendida en tolueno. Se agita seguidamente la mezcla reaccional durante 3 horas a 50° y entonces se la hierve durante 16 horas bajo reflujo. Seguidamente se enfría la misma a temperatura ambiente, descomponiéndola con agua. La fase bencénica es separada y sacudida repetidas veces con ácido clorhídrico diluído. Los extractos clorhídricos unidos son alcalinizados con lejía alcalina concentrada, después de lo cual cristaliza el N-(4-metil-piperazino-propil)-3,7-dicloro-iminoestilbena. Convenientemente, es re-cristalizado de bencina, después de lo cual funde a 128-129°.
10. De manera análoga pueden ser preparados los compuestos siguientes:
15. N-(4-isopropil-piperazino-etil)-iminoestilbena o 3,7-dicloro-iminoestilbena,
20. N-(4-acetoxietil-piperazino-propil)-iminoestilbena,
25. N-(4-metil-piperazino-butil)-2,8-dimetil-iminoestilbena,
- N-[Beta-(4-hidroxietil-piperazino)-propil]-3,7-dibromo-iminoestilbenos, y el
- N-[Omega-(4-metil-piperazino)-hexil]-1,9-dicloro-iminoestilbena.



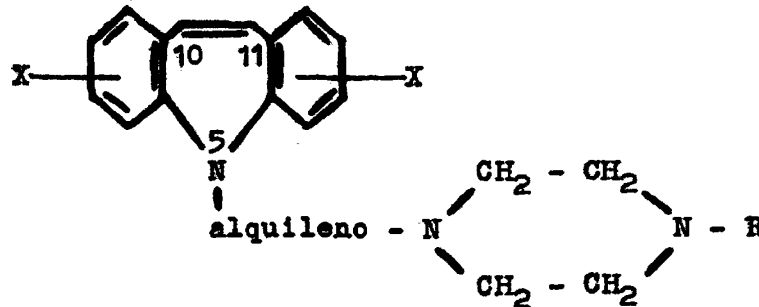
- 9 -

241786

N O T A

Descrito el objeto de la invención, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad suizas núms. 45.910 del 9 de mayo de 1.957 y del 15 de abril de 1.958, existiendo en ambas unidad de invención:

5. 1. Procedimiento para la preparación de derivados básicos de azepinas, caracterizado porque se prepara compuestos de fórmula general



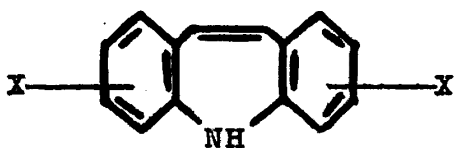
en la que significa

10. X hidrógeno, un átomo de halógeno, o un grupo alquilo de bajo peso molecular,
- alquileo un radical alquileo con 2-6 átomos de carbono y por lo menos dos eslabones de puente entre ambos átomos de nitrógeno, y
15. R un radical alquilo, alcanciloxialquilo o hidroxialquilo de bajo peso molecular,
- así como sus compuestos diamónicos bis-cuaternarios, transponiendo un iminoestilbeno de fórmula general



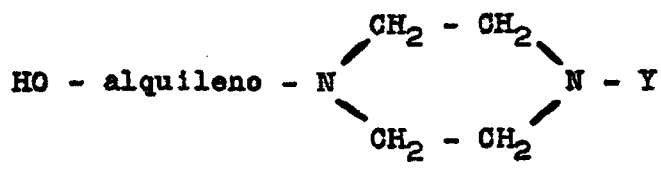
- 10 -

241786⁸



II

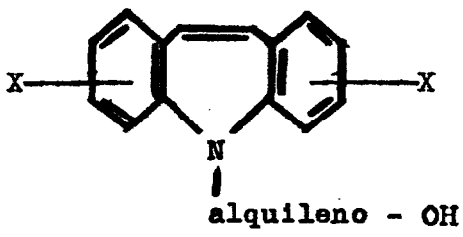
en presencia de un fijador de ácidos, o un compuesto metálico de un iminoestilbena de esta naturaleza con un éster apto para reaccionar de un aminoalcohol de fórmula general



III

5. en la que Y significa un radical alkilo o alcanoiloxialkilo de bajo peso molecular, hidrolizando a continuación, en caso deseado, los compuestos en los que Y está materializada por un radical alcanoiloxialkilo, en compuestos correspondientes con un radical hidroxialkilo R, transformando en caso deseado los productos reaccionales de fórmula I en sus sales con los ácidos inorgánicos u orgánicos, o haciendo reaccionar en caso deseado con los productos reaccionales de fórmula general I por lo menos dos moles de un éster apto para reaccionar de un alcohol alifático o aralifático.
- 10.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se transpone un éster apto para reaccionar de un N-hidroxialkil-iminoestilbena de fórmula general
- 15.



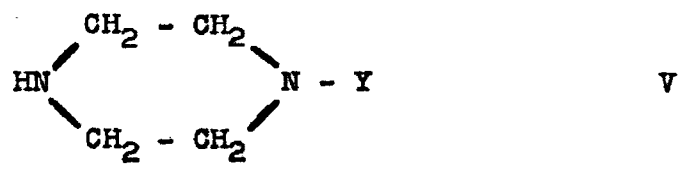
IV

- 11 -

241786^{8 MAR}



con una piperazina N-sustituída de fórmula general

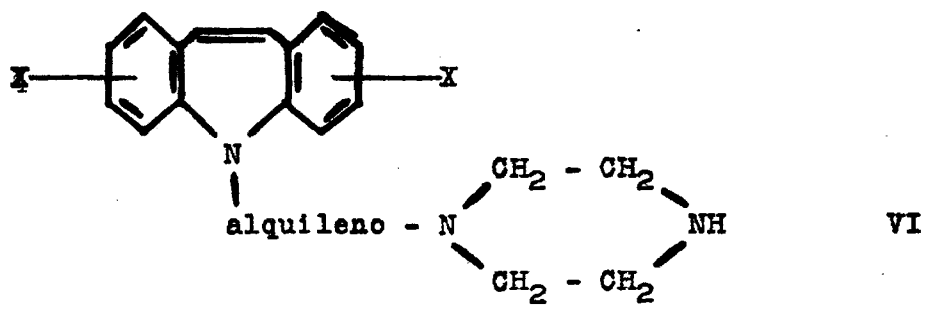


a cuyo efecto X, alquileo, e Y tienen la significación indicada en la reivindicación 1, hidrolizando en caso deseado seguidamente los compuestos en los que Y está materializada por un radical alcanciloxialkilo, en los compuestos correspondientes con un radical hidroxialkilo R, y elaborando ulteriormente el producto reaccional, en caso deseado, del modo indicado en la reivindicación 1.

5.

3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se transpone un piperazinoalkil-iminoestilbeno de fórmula general

10.



con un éster apto para reaccionar de un alcohol de fórmula general



a cuyo efecto X, alquileo y R tienen la significación indicada en la reivindicación 1, o con un óxido de alquileo de bajo peso molecular, elaborando ulteriormente el producto reaccional, en caso deseado, de la manera indicada en la reivindi-

15.



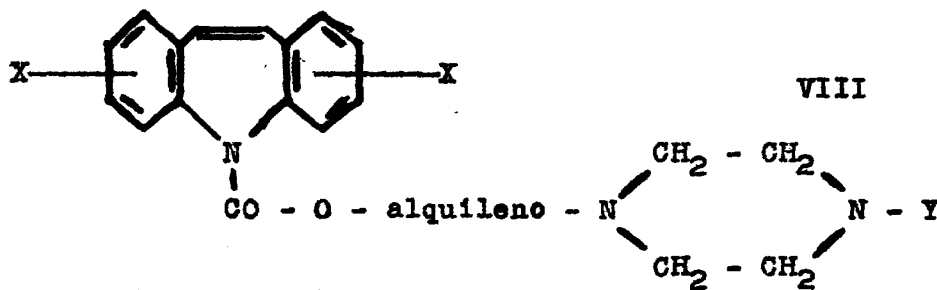
-12-

8 MAY 1958

241786

cación 1.

- 4. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se transpone un iminoestilbena de fórmula general II, definida en la reivindicación 1, eventualmente en presencia
- 5. de un fijador de ácidos, o un compuesto metálico de un iminoestilbena de esta naturaleza, con fosgeno, transponiendo el 5-cloro carbonil-iminoestilbena formado con un aminoalcohol de fórmula III definida en la reivindicación 1, calentando el 5-(carbo-piperazino-alcoxi)-iminoestilbena de fórmula general



- 10. así obtenido hasta la disociación de dióxido de carbono y elaborando ulteriormente en caso deseado el producto reaccional de modo indicado en la reivindicación 1.

5. Procedimiento para la preparación de derivados básicos de azepinas.

- 15. Según se describe y reivindica en la presente memoria, la cual consta de doce hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 8 de Mayo de 1.958.

J.R. GEIGY, A.G.

20.

P. a.

JAIMÉ ISERN MIRALLÉS
P. P.

tr:jpt
O/m.m.