



2 46 066

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

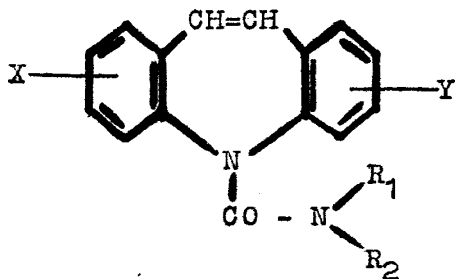
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS COMPUESTOS
N-HETEROCICLICOS", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY, A.G.,
domiciliada en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a nuevos compuestos
N-heterocíclicos con valiosas propiedades farmacológicas, así
como a un procedimiento para su preparación.

Hasta la fecha no han llegado a ser conocidas las aze-
5. pinas N-sustituídas de fórmula general





19 D

2 46 066

en la que significan

X e Y hidrógeno o átomos de halógeno, y

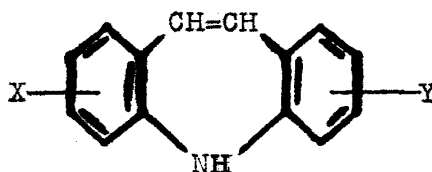
R₁ y R₂ hidrógeno o radicales alkilo de bajo peso molecular que pueden estar también enlazados entre sí directamente o por un átomo de oxígeno.

5.

Ahora bien, se ha encontrado que estos compuestos presentan propiedades farmacológicamente valiosas, particularmente eficacia anticonvulsiva, siendo por consiguiente apropiados por ejemplo para su aplicación como medios antiepilépticos.

10.

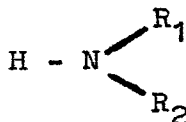
Se puede preparar los derivados de azepina antes definidos, haciendo reaccionar fosgeno con 5-dibenzo[b,f]azepinas que corresponden a la fórmula general



II

y que en lo siguiente son designados como iminoestilbenos, y transponiendo los 5-clorocarbonil-iminoestilbenos así obtenidos con amoníaco o aminas de fórmula general

15.



III

a cuyo efecto X, Y, R₁ y R₂ tienen la significación antes indicada. La reacción de fosgeno es llevada a cabo, ventajosamente, en un disolvente orgánico inerte, como vg. benceno o toluene.



19 D

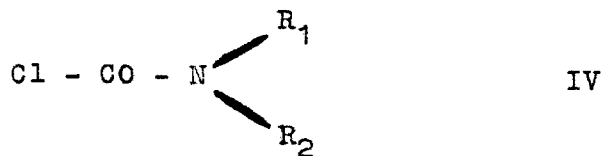
246066

- no, a temperatura aumentada. La transposición de los compuestos de 5-clorocarbonilo con amoníaco o una amina primaria o secundaria puede llevarse a cabo igualmente en disolventes orgánicos, a temperatura ambiente o, en caso de necesidad en el autoclave, a temperatura aumentada. Pero se puede utilizar también como diluyente un exceso mayor de la amina a transponer, y llevar a cabo la reacción en este caso también, según la temperatura de ebullición de esta última, en el autoclave o en vaso abierto a temperatura normal o aumentada. Para la fijación del ácido clorhídrico que se pone en libertad durante la transposición sirve, convenientemente, un exceso por lo menos molar de amina, incluso en presencia de un disolvente.
5. Las materias de partida de fórmula II son obtenibles a base de la 10,11-dihidro-5-dibenzo[b,f]azepina (iminodibencilo), o de sus productos de sustitución de carbono mediante N-acilación, bromación en posición 10 mediante bromosuccinimida, y subsiguiente o simultánea disociación de ácido bromhídrico e hidrólisis, por ejemplo mediante lejías alcalinas. Iminoestilbenos apropiados de fórmula general II son, además del
10. cuerpo básico, por ejemplo el 3,7-dicloro-iminoestilbeno. Como aminas de fórmula general III se cita metilamina, etilamina, n-propilamina, isopropilamina, n-butilamina, metil-etilamina, dietilamina, di-n-propilamina, di-n-butilamina y metil-n-butilamina, pirrolidina, piperidina, y morfolina.
20. Una variante de preparación para compuestos de fórmula general I, particularmente para aquéllos en los que por lo menos un radical R es distinto de hidrógeno, consiste en hacer reaccionar con iminoestilbenos de fórmula general II, derivados aptos para reaccionar de los ácidos carbámicos que se derivan de aminas de fórmula general III. Particularmente se puede
25. 30.



240066

transponer un cloruro de ácido carbámico de fórmula general



5. en la que R₁ y R₂ significan particularmente radicales alkilo de bajo peso molecular que pueden estar enlazados también entre sí directamente, o por un átomo de oxígeno, o un isocianato alílico de fórmula general



en la que R₁ significa un radical alkilo de bajo peso molecular, con un iminoestilbena de fórmula general II. Estas transposiciones pueden llevarse a cabo en presencia o ausencia de disolventes inertes.

10. Las materias de partida de fórmula general IV o V, en la mayoría de los casos, pueden obtenerse de modo más sencillo a base de fosgeno y aminas de fórmula general III. Las dos variantes de procedimiento que entran en consideración para la preparación de los compuestos de fórmula general I, por esta razón, se distinguen solamente en el orden en que se hace reaccionar entre sí los tres componentes reaccionales fosgeno, iminoestilbena de fórmula general II y amina de fórmula general III.

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

**2 4 6 0 6 6**E J E M P L O 1.

19.3 partes de iminoestilbena son dispersadas en 100 partes en volumen de tolueno. Seguidamente se introduce fosgeno, a cuyo efecto la mezcla reaccional se calienta hasta a 70°.

5. Bajo ebullición al reflujo se incorpora ulteriormente fosgeno hasta que todo el iminoestilbena está disuelto y terminada la generación de ácido clorhídrico. Entonces se enfría la mezcla reaccional y se filtra por aspiración el 5-clorocarbonil-iminoestilbena que se ha cristalizado. Funde a 168-169°.

10. 12.8 partes de 5-clorocarbonil-iminoestilbena son dispersadas en 128 partes en volumen de etanol absoluto, incorporando amoníaco gaseoso en esta mezcla bajo agitación a temperatura de ebullición, durante 3 horas. Al cabo de este tiempo queda terminada la transposición; la mezcla reaccional es enfriada y los cristales segregados son filtrados por aspiración. Del material de aspiración se separa por lavado con agua el cloruro amónico y el residuo es recrystalizado de etanol absoluto y seguidamente de benceno, obteniéndose al efecto el 5-carbamil-iminoestilbena de punto de fusión 204-206°.

20. E J E M P L O 2.

12.8 partes de 5-clorocarbonil-iminoestilbena obtenido según el ejemplo 1 son hervidas durante 4 horas al reflujo con 40 partes de dietilamina, Seguidamente se enfría la mezcla reaccional, virtiéndola en agua y se filtra por aspiración los cristales segregados del 5-dietilcarbamil-iminoestilbena. Después de recrystalización de etanol el producto funde a 134-135°.

E J E M P L O 3.

19.3 partes de iminoestilbena son disueltas en calien-



2 4 6 0 6 6

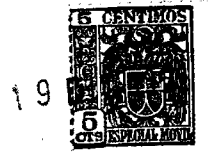
- te en 250 partes en volumen de xileno. En esta solución se incorpora a gotas bajo agitación a temperatura de ebullición 27 partes de cloruro de ácido dietilcarbámico, disuelto en xileno. Se mantiene el conjunto en ebullición hasta que ya no se genera nada de ácido clorhídrico y a continuación se destila la mayor parte del xileno y del cloruro de ácido dietilcarbámico en exceso. Al enfriar se segrega por cristalización el 5-dietilcarbamiliminoestilbeno que, filtrado por aspiración y recristalizado de alcohol etílico, presenta un punto de fusión de 134-135°.
- 5.
10. La invención, dentro de su esencialidad, puede ser desarrollada en otras formas de realización que difieran en detalle de la indicada a título de ejemplo, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, realizarse con los medios y aparatos más adecuados, por quedar todo ello comprendido dentro del espíritu de las reivindicaciones.
- 15.

= . =

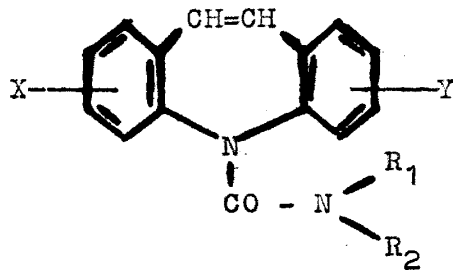
N O T A

Descrito el invento, se declaran nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad suiza núm. 54 023, depositada el día 20 de Diciembre de 1.957:

20. 1. Procedimiento para la preparación de nuevos compuestos N-heterocíclicos, caracterizado porque se prepara azepinas N-sustituídas de fórmula general

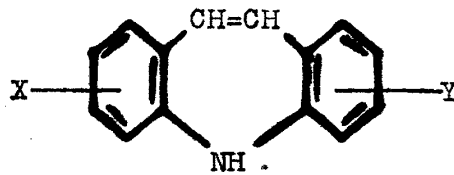


2 4 6 0 6 6



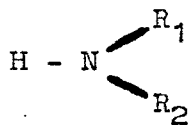
I

en la que significan
 X e Y hidrógeno, o átomos de halógeno, y
 R₁ y R₂ hidrógeno, o radicales alkilo de bajo peso molecular
 que pueden estar enlazados también entre sí directa-
 5. mente o por un átomo de oxígeno,
 haciendo reaccionar fosgeno con una dibenzo[b,f]azepina de
 fórmula general



II

y porque se transpone el derivado de 5-clorocarbonilo con amo-
 niaco o una amina de fórmula general



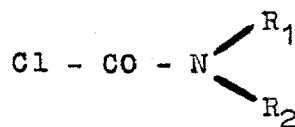
III

10. 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracte-
 rizado porque se hace reaccionar con una 5-dibenzo[b,f]azepina
 de fórmula general II definida en la reivindicación 1 un deri-
 vado apto para reaccionar de un ácido carbámico que se deriva
 de una amina de fórmula general III definida en la reivindica-



19 D

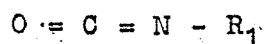
ción 1, particularmente un cloruro de ácido carbámico de fórmula general:

2 4 6 0 6 6

IV

5. en la que R_1 y R_2 presenta la significación indicada en la reivindicación 1, pero significan particularmente radicales alquilo de bajo peso molecular que pueden estar enlazados también entre sí directamente o por un átomo de oxígeno,

o un isocianato de alquilo de fórmula general



10. en la que R_1 significa un radical alquilo de bajo peso molecular.

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

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

Madrid, a 19 de Diciembre de 1.958.

J.R. GEIGY, A.G.

p. a.

JAIME ISERN MIRALLES
P. M.

tr:jpt
O/m.m.