





2 46 06 8

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

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

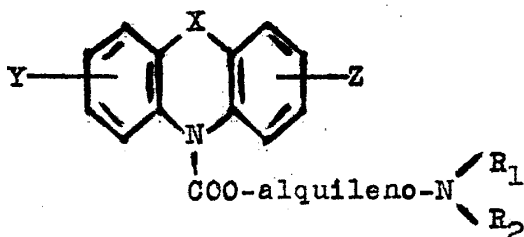
- / -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a nuevos compuestos N-heterocíclicos que presentan propiedades farmacológicas valiosas y que, además, son utilizables como productos intermedios de materias valiosas, así como a un procedimiento para la preparación de estos compuestos.

5.

Azepinas N-sustituídas y dihidro-azepinas de fórmula general





2 46 06 8

19 D1

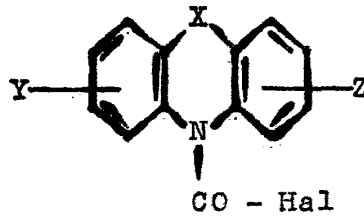
en la que significan

- X el grupo etileno o vinileno,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  o bien  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,
- Y y Z hidrógeno, o átomos de halógeno,
- 5.  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  radicales alkilo de bajo peso molecular que pueden estar enlazados entre sí también directamente o por un átomo de oxígeno, y
- alkylen un radical alkileno con 2 a 4 átomos de carbono,

10. así como sus sales y compuestos de amonio cuaternarios, hasta el presente no han llegado a ser conocidos.

Ahora bien, se ha encontrado que estos compuestos presentan propiedades farmacológicamente valiosas, particularmente eficacia espasmolítica y antialérgica.

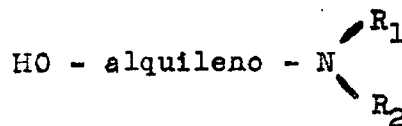
15. Se puede preparar los nuevos compuestos según la invención transponiendo 5-halogenocarbonil-azepinas, o bien -dihidroazepinas de fórmula general



II

en la que Hal significa cloro o bromo, y X, Y y Z tienen el significado antes indicado, con aminoalcoholes de fórmula general

20.



III

en la que  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  presentan la significación antes indicada, y transformando los productos reaccionales obtenidos, en caso



1906

246068

deseado, por tratamiento con ácidos ~~inorgánicos~~ u orgánicos en sus sales, o por transposición con ésteres aptos para reaccionar de alcoholes alifáticos o aralifáticos en compuestos de amonio cuaternarios.

5. Las transposiciones de los compuestos de halogenocarbonilo con los aminoalcoholes pueden efectuarse, por ejemplo mediante calentamiento de los componentes en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo benceno o tolueno. También se puede utilizar en lugar de los aminoalcoholes libres, los compuestos alcalinos de los mismos y, en este caso, llevar a cabo las transposiciones ya a temperatura ambiente.

10. Las materias de partida de fórmula general II pueden ser obtenidas a base de 10,11-dihidro-5-dibenzo/b,f/azepina, 5-dibenzo/b,f/azepina, o sus productos de sustitución de carbono, haciendo reaccionar fosgeno o dibromuro de ácido carbónico en un disolvente orgánico inerte, como benceno o tolueno. La 5-dibenzo/b,f/azepina y sus productos de sustitución de carbono son obtenibles a base de las correspondientes 10,11-dihidro-5-dibenzo/b,f/azepinas mediante N-acilación, bromación en posición 10 mediante bromo-succinimida y disociación de ácido bromhídrico sucesiva o simultánea e hidrólisis, por ejemplo mediante lejías alcalinas. Como ejemplos de materias de partida se indica, además de derivados de 5-clorocarbonilo de los cuerpos básicos antes citados que también pueden ser denominados 5-clorocarbonil-  
20. -iminodibencilo y 5-clorocarbonil-iminoestilbeno, aquéllos de 1,9-dicloro- y 3,7-dicloro-10,11-dihidro-5-dibenzo/b,f/azepina (1,9- o bien 3,7-dicloro-iminodibencilo), así como de 1,9-dicloro- y 3,7-dicloro-5-dibenzo/b,f/azepina (1,9-dicloro- y 3,7-dicloro-iminoestilbeno).  
25.



2 46 06 8

Son aminoalcoholes apropiados de fórmula general III, por ejemplo el dimetilaminoetanol, beta-dimetilamino-propanol, gamma-dimetilamino-propanol, beta-dimetilamino-isopropanol, delta-dimetilamino-butanol, dietilamino-etanol, gamma-dietilamino-propanol, beta-(di-n-propil-amino)-etanol, beta-(N-butilmetil-amino)-etanol, pirrolidinoetanol, gamma-pirrolidino-propanol, piperidinoetanol, gamma-piperidino-propanol y morfolinoetanol.

5. Con ácidos inorgánicos u orgánicos, como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metansulfónico, ácido etandisulfónico, ácido acético, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido malónico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico y ácido ftálico, los ésteres básicos terciarios forman sales que en parte son hidrosolubles.

10. Por transposición con ésteres aptos para reaccionar, particularmente halogenuros o sulfatos de alcoholes alifáticos o aralifáticos, por ejemplo de yoduro de metilo, sulfato de dimetilo, bromuro de etilo, yoduro de etilo, sulfato de dietilo, bromuro de n-propilo, bromuro de n-butilo, bromuro de alilo, yoduro de alilo, cloruro de bencilo, bromuro de bencilo o cloruro de p-cloro-bencilo, a base de los ésteres básicos terciarios se originan compuestos de amonio cuaternarios que se distinguen particularmente por eficacia espasmolítica.

15. 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.

20. 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.

25. 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.



EJEMPLO 1.

2 4 6 0 6 8

5. 78 partes de iminodibencilo son disueltas en 100 partes en volumen de tolueno absoluto y mezcladas a 0°, a gotas y bajo agitación, con una solución de 20 partes de fosgeno en 100 partes en volumen de tolueno. La mezcla reaccional seguidamente es agitada ulteriormente durante 10 horas a 0° y durante 12 horas a temperatura ambiente. Entonces se filtra por aspiración el clorhidrato de iminodibencilo segregado, lavándolo a fondo con tolueno, y se concentra el filtrado al vacío, a cuyo efecto se  
10. cristaliza el 5-clorocarbonil-iminodibencilo. Funde a 119-120°.

15. 12.2 partes de este cloruro son disueltas en 50 partes en volumen de benceno absoluto e incorporadas a gotas, a 60-70°, en una solución de 10 partes de dimetil-aminoetanol en 50 partes en volumen de benceno absoluto. Seguidamente se hierve la mezcla reaccional durante 16 horas bajo reflujo. Después del enfriamiento se extrae de ella las porciones básicas con ácido clorhídrico 2-n, se alcaliniza la solución ácida con lejía de sosa concentrada, y se recoge la base segregada en éter de petróleo. Después del secado de la solución con sulfato sódico, se concentra la  
20. misma a un volumen pequeño, a cuyo efecto se cristaliza el 5-(carbo-dimetilaminoetoxi)-iminodibencilo (dimetilaminoetiléster 10,11-dihidro-5-dibenzo[b,f]azepin-5-carboxílico) de punto de fusión 76-77°.

25. De modo análogo se obtiene, partiendo de 3,7-dicloro-imino-dibencilo, fosgeno y gamma-dimetilamino-propanol el 3,7-dicloro-5-(carbo-gamma-dimetilamino-propoxi)-iminodibencilo (gamma-dimetilamino-propiléster 3,7-dicloro-10,11-dihidro-5-dibenzo[b,f]azepin-5-carboxílico) que en la destilación del aceite segregado de la solución clorhídrica pasa a 190° bajo 0.05 mm de  
30. presión.



19 D

2 4 6 0 6 8

E J E M P L O 2.

5. En una suspensión de 38,6 partes de iminoestilbeno en 200 partes en volumen de tolueno se incorpora fosgeno a temperatura ambiente, hasta que la totalidad de materia de partida haya quedado disuelta y seguidamente aún durante media hora ulterior a temperatura de ebullición. Al enfriar la solución reaccional se cristaliza el 5-clorocarbonil-iminoestilbeno de punto de fusión 168-169°.

10. 12 partes de este cloruro son disueltas en 50 partes en volumen de benceno absoluto, mezcladas con 15 partes en volumen de dimetilamino-isopropanol y hervidas durante 16 horas bajo reflujo. Seguidamente se enfría la solución reaccional, se la extrae con ácido clorhídrico 2-n, se alcaliniza la solución clorhídrica con lejía de sosa concentrada, y se filtra por aspiración la base segregada. Después de recristalización de alcohol el 5-(carbo-dimetilamino-isopropoxi)-iminoestilbeno (dimetil-aminoisopropiléster 5-dibenzo[b,f]azepin-5-carboxílico) funde a 84°.

20. Con el empleo de dietilaminoetanol se obtiene de modo análogo el 5-(carbo-dietilaminoetoxi)-iminoestilbeno (dietilaminoetiléster 5-dibenzo[b,f]azepin-5-carboxílico). La base bruta es transformada con ácido clorhídrico alcohólico en el clorhidrato que cristaliza bien, de punto de fusión 230°.

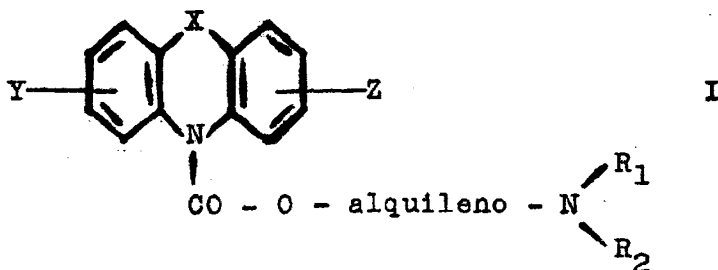


N O T A

2 4 6 0 6 8

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad suiza número 54 025 del 20 de Diciembre de 1957.

- 1. Procedimiento para la preparación de nuevos compuestos N-heterocíclicos de fórmula general



en la que significan

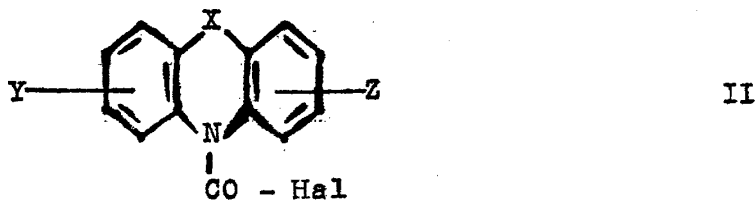
X el grupo etileno o vinileno,

Y y Z hidrógeno, o átomos de halógeno,

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> radicales alkilo de bajo peso molecular, que pueden estar enlazados entre sí también directamente, o por un átomo de oxígeno, y

alkylen un radical alquilenos con 2 a 4 átomos de carbono, así como sus sales y compuestos de amonio cuaternarios, caracterizado porque se transpone una 5-halogenocarbonil-azepina, o

bien -dihidroazepina de fórmula general



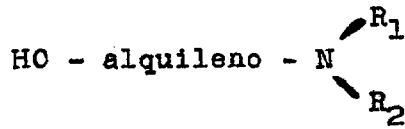


en la que significa

Hal            cloro, o bromo,

2 46 06 8

con un aminoalcohol de fórmula general



III

5. transformando el producto reaccional obtenido, en caso deseado, por tratamiento con un ácido inorgánico u orgánico en una sal, o por transposición con un éster apto para reaccionar de un alcohol alifático o aralifático, en un compuesto de amonio cuaternario.

10. 2. Procedimiento para la preparación de nuevos compuestos N-heterocíclicos.

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

Madrid, a 19 de Diciembre de 1958

15. J.R. GEIGY A.-G

p.a.

JAIMÉ ISERN MIRALLES  
P.P