

AÑO 1.959

Expediente núm. _____



247979

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE I N V E N C I O N

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 PREPARAR NUEVOS COMPUESTOS N-HETEROCIGLICOS »

Nº 13681

Agente Sr. JAIME ISERN MIRALLES



247979

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

por "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVOS COMPUESTOS N-HETERO-
CICLICOS", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY, A.G., domi
ciliada en BASILEA (Suiza).

= . =

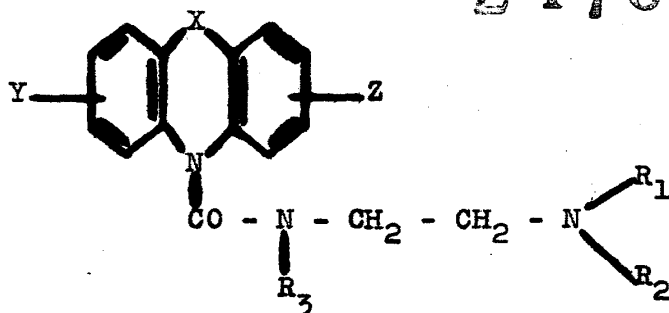
MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a unos procedimiento para
preparar nuevos compuestos N-heterocíclicos con valiosas pro
piedades farmacológicas.

Las azepinas y dihidroazepinas N-sustituídas de la
5. fórmula general



247979



I

en la cual significan

- X los grupos etileno o vinileno $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}=\text{CH}-$,
 - Y y Z hidrógeno, átomos de cloro o átomos de bromo, pudiendo tener Y y Z significado distinto entre sí, pero presentando de preferencia la misma posición relativa respecto al átomo de nitrógeno en el caso de ser igual el significado
 - 5. R_1 y R_2 radicales alquilos de bajo peso molecular, los cuales pueden estar también ligados entre sí directamente o por medio de un átomo de oxígeno, y
 - 10. R_3 hidrógeno o un radical alquilo de bajo peso molecular,
- así como sus sales y los correspondientes compuestos amónicos cuaternarios, no se conocían hasta ahora.
- 15. Se ha dado, sin embargo, el caso de descubrirse que estos compuestos poseen valiosas propiedades farmacológicas, por ejemplo eficacia anestésica local.
 - 20. Las bases terciarias antes indicadas pueden prepararse haciendo reaccionar derivados funcionales reaccionables de ácidos 10,11-dihidro-5-dibenzo(b,f)azepin-5-carboxílicos o bien 5-dibenzo(b,f)azepin-5-carboxílicos, que en lo sucesivo se designan como ácidos iminodibencil- o iminostilben-5-carboxílicos y que corresponden a la fórmula general

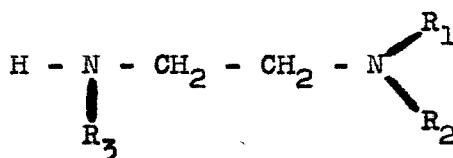


247979



II

- en la cual X, Y y Z tienen el significado señalado antes, y en particular los cloruros, bromuros o ésteres alquílicos de bajo peso molecular de estos ácidos N-carboxílicos incapaces de existir en forma libre, con etilendiaminas N,N-bisubstituídas o N,N,N'-trisubstituídas de la fórmula general
- 5.



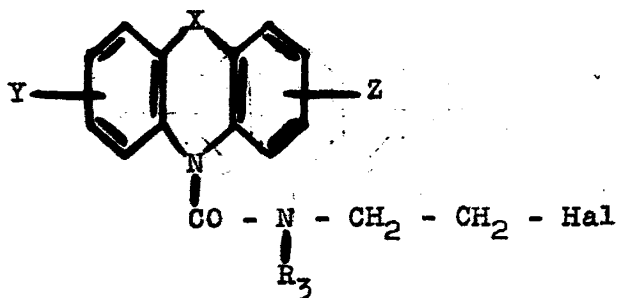
III

- en la cual R_1 , R_2 , R_3 tienen el significado antes indicado. Las reacciones pueden efectuarse, por ejemplo, a temperaturas alrededor de $100 - 200^\circ$ en presencia o ausencia de disolventes inertes, como el toluol o el xilol. Para fijar los ácidos clorhídricos que se desprenden durante la reacción con los halogenuros de ácidos, así como también para diluente, puede servir un exceso de la etilendiamina que se hace reaccionar.
- 10.

- Además, para preparar los nuevos compuestos de la fórmula general I pueden hacerse reaccionar también N-halogenoalquilamidas de ácidos de la fórmula general II, las cuales corresponden por su parte a la fórmula general
- 15.

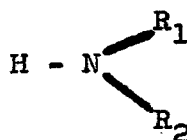


247979



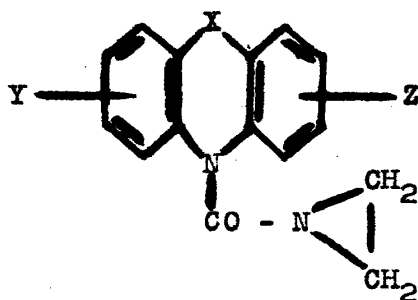
IV

en la cual X, Y, Z y R_3 tienen el significado antes indicado y Hal representa cloro o bromo, con aminas secundarias de la fórmula general



V

5. en la cual R_1 y R_2 tienen el significado antes indicado. En este caso se emplea como agente fijador de ácido, de preferencia un exceso de la amina secundaria reaccionante y se efectúa la reacción en presencia o ausencia de un disolvente o diluyente orgánico inerte y a temperatura elevada, si es preciso en recipiente cerrado. Como forma especial de realización de este procedimiento puede servir, para la preparación de compuestos de la fórmula general I, en la cual R_3 es tá materializado por hidrógeno, la reacción de N,N-etilenamida de un ácido de la fórmula general II, correspondiente a la fórmula general
- 10.



VI



247979

en la cual X, Y y Z tiene el significado antes indicado, con una amina secundaria de la fórmula general V.

En concepto de derivados funcionales reaccionables de ácidos de la fórmula general II cabe mencionar, para ejem

5. plo, el cloruro de iminodibencil-5-carbonilo, el cloruro de 3-cloro- o 3-bromo-iminodibencil-5-carbonilo, el cloruro de 3,7-diclor-iminodibencil-5-carbonilo, el cloruro de iminostilben-5-carbonilo, el cloruro de 3-cloro- o 3-bromo-iminostilben-5-carbonilo y el cloruro de 3,7-diclor-iminostilben-5-carbonilo, los cuales pueden obtenerse por reacción de fosgeno con los correspondiente iminodibencilenos o iminostilbenos. Los últimos pueden obtenerse, a su vez, del conocido iminodibencilo (10,11-dihidro-5-dibenzo(b,f)azepina) o sus productos de substitución del carbono por acilación de N, bromación en posición 10 por medio de succinimida brómica y luego desdoblamiento de ácido bromhídrico e hidrólisis en forma sucesiva o simultánea, por medio de lejías alcalinas por ejemplo.
- 10.
- 15.

Etilendiaminas de la fórmula general III apropiadas para reaccionar con los derivados funcionales de ácidos de la fórmula general II que antes se han mencionado, son la N,N-dimetil-, la N,N-dietil-, la N,N-di-n-propil-, la N,N-di-n-butyl, la N,N,N'-trimetil-, la N,N,N'-trietyl, la N,N-dimetil-N'-etyl-, la N,N-dimetil-N'-n-propil-, la N,N-dimetil-N'-isopropil-, la N,N-dimetil-N'-n-butyl, N,N-dietil-N'-metil- y la N,N-dietil-N'-n-butyl-etilen-diamina, así como la N-(beta-pirrolidino-etyl)-, la N-(beta-piperidino-etyl)- y la N-(beta-morfolino-etyl)-amina, -metilamina, -etilamina y -n-butylamina.

- 20.
- 25.
30. Las N-halogenoalquilamidas necesarias para el proce-

247979



dimiento de fabricación mencionado en segundo lugar se obtienen, por ejemplo, si se hacen reaccionar en forma análoga a la del primer procedimiento de fabricación ácidos iminodibencil- o iminostilben-N-carboxílicos con halogenoalquilaminas.

5. Como ejemplos de materias iniciales de las fórmulas generales IV y VI cabe mencionar las N-(beta-cloro-etil)-amidas, las N-(beta-bromo-etil)-amidas y N,N-etilenamidas de los ácidos iminodibencil-5-carboxílico, 3,7-dicloro-iminodibencil-5-carboxílico e iminostilben-5-carboxílico.
10. Con ácidos inorgánicos y orgánicos como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido metansulfónico, el ácido etandisulfónico, el ácido acético, el ácido succínico, el ácido fumárico, el ácido maleico, el ácido málico, el ácido tartático,
15. el ácido cítrico, el ácido benzoico y el ácido ftálico, los compuestos con grupo aminobásico terciario que pueden fabricarse a base de este invento forman sales que son en parte hidrosolubles.
20. Por reacción de los compuestos básicos terciarios con ésteres reaccionables, en particular halogenuros y sulfatos de alcoholes alifáticos o aralifáticos, como por ejemplo con 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, cloruro de p-cloro-bencilo o bromuro de fenoxietilo, se obtienen sales amónicas cuaternarias que poseen igualmente preciosas propiedades farmacológicas, por ejemplo actividad espasmolítica.
30. Los Ejemplos que se dan a continuación tienen por objeto aclarar con mayor detalle la fabricación de los nuevos



247979

compuestos. En ellos la expresión "partes" significa partes en peso, las cuales se hallan respecto a las partes volumétricas o "volúmenes" en la relación de gramos a cc. Las temperaturas están indicadas en grados Celsius.

5. EJEMPLO 1

- Se caliente en baño de aceite durante 2 horas a 160° 18,5 partes de cloruro del ácido iminostilben-5-carboxílico y 50 volúmenes de N,N-dimetil-N'-butil-etilendiamina. A continuación se enfría la mezcla reaccionante, se la vierte en agua y se la agota a fondo con éter. Se extraen de la solución etérea las porciones básicas agitando por cuatro veces con ácido acético diluido. Con solución de carbonato potásico saturada se alcalinizan las soluciones de ácido acético combinadas y se las agota con éter. Agregando ácido clorhídrico en solución alcohólica a la solución etérea se hace precipitar la sal clorhidratada de la N-n-butyl-N-dimetilaminoetilamida del ácido iminostilben-5-carboxílico y se la cristaliza del alcohol absoluto. Punto de fusión, 238 a 240° .
- 10.
- 15.
20. De manera análoga se obtiene, empleando 18,6 partes de cloruro de iminodibencil-5-carbonilo y 50 volúmenes de N,N,N'-trimetil-etilendiamina, el clorhidrato de la amida N-metil-N-dimetilaminoetílica del ácido iminodibencil-5-carboxílico, cuyo punto de fusión es 236 a 238° .
25. Haciendo reaccionar 18,6 partes de cloruro de iminodibencil-5-carbonilo o 22 partes de cloruro de 3,7-dicloro-iminodibencil-5-carbonilo y 50, respectivamente 60, partes de N,N-diethyl-etilendiamina conforme al ejemplo que acaba de exponerse, se separan, al concentrar los extractos etéreos
30. de las soluciones de ácido acético alcalinizadas, la N-die-



247979

tilaminoetilamida del ácido iminodibencil-5-carboxílico (punto de fusión 97° después de recristalizar del éter) o respectivamente la N-dietil-aminoetilamida del ácido 3,7-dicloro-iminodibencil-5-carboxílico, en forma cristalizada.

5. De manera análoga se obtiene la N-n-butyl-N-(beta-pirrolidinoetil)-amida del ácido iminodibencil-5-carboxílico (punto de fusión del clorhidrato: 220 a 222°).

E J E M P L O 2

- Se disuelven en 100 volúmenes de benzol absoluto 25,7 partes de cloruro del ácido iminodibencil-5-carboxílico y se tratan con una solución de 14,0 partes de brometilamina en 50 volúmenes de benzol absoluto. La reacción transcurre exotérmicamente; a continuación se hace hervir la mezcla al reflujo durante 1 hora todavía. Después de enfriar, se agita con agua y se seca la solución de benzol sobre sulfato sódico. Se mezcla la solución de benzol con 20 volúmenes de dietilamina y primeramente se agita durante 12 horas a la temperatura ambiente; a continuación se calienta a 60° durante 14 horas. Después de enfriar, se lava con agua y acto seguido se extraen las porciones básicas mediante agitación con ácido clorhídrico diluído. Se alcalinizan con lejía de sosa concentrada los extractos acuosos ácidos, con lo que se precipita la base, y se recristaliza del éter. La N-dietilaminoetilamida del ácido iminodibencil-5-carboxílico así obtenida funde a 97° .

- De manera análoga se obtienen, a base del cloruro del ácido 3-cloro- o respectivamente 3-bromo-iminodibencil-5-carboxílico o de cloruro del ácido 3-cloro- o respectivamente 3-bromo-iminostilben-5-carboxílico, siguiendo el procedimiento descrito en los ejemplos que anteceden, por ejemplo la N-

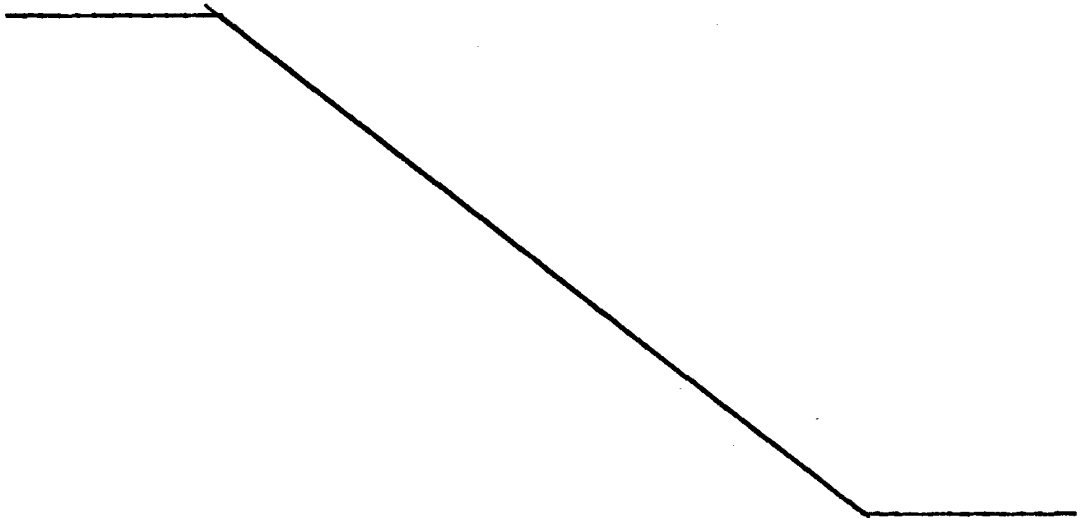


247979

-metil-N-dimetil-aminoetilamida del ácido 3-cloro-iminodibencil-5-carboxílico, la N-etil-N-(beta-morfolino-etil)-amida del ácido 3-cloro-iminodibencil-5-carboxílico, la N-dietil-aminoetil-amida del ácido 3-cloro-iminodibencil-5-carboxílico, la N-dietilaminoetil-amida del ácido 3-cloro-iminostilben-5-carboxílico, la N-(beta-pirrolidinoetil)-N-n-butilamida del ácido 3-cloro-iminostilben-5-carboxílico, la N-(beta-pirrolidinoetil)-N-n-butilamida del ácido 3-cloro-iminodibencil-5-carboxílico, la N-(beta-pirrolidinoetil)-N-n-butilamida del ácido 3-bromo-iminostilben-5-carboxílico, la N-dietilaminoetil-amida del ácido 3-bromo-iminostilben-5-carboxílico o la N-dietilaminoetil-N-metilamida del ácido 3-bromo-iminostilben-5-carboxílico.

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.

= . =



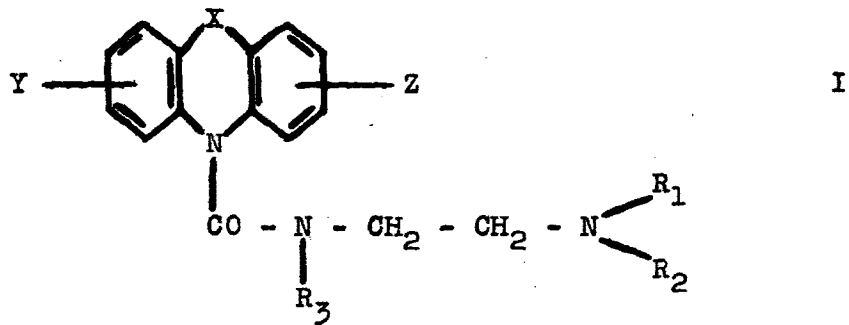


247979

N O T A

Descrito el invento, se declaran nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad suiza núm. 57 251, depositada el día 20 de marzo de 1958.

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



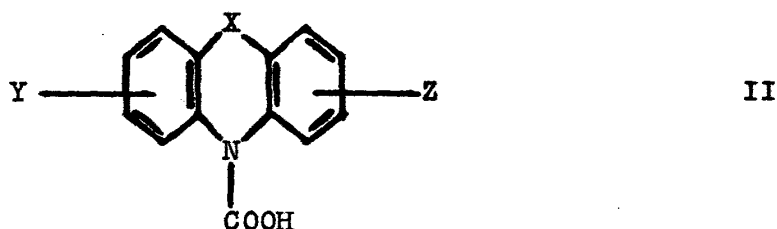
en la cual significan

- X los grupos etileno o vinileno $-CH_2-CH_2-$ o, respectivamente, $-CH=CH-$,
- Y y Z hidrógeno, átomos de cloro o de bromo, pudiendo tener Y y Z significado distinto una de otra, pero presentando, en el caso de ser igual el significado, de preferencia la misma posición relativa respecto al átomo de nitrógeno,
- 10. R_1 y R_2 radicales alquilos de bajo peso molecular, los cuales pueden estar también ligados entre sí directamente o por medio de un átomo de oxígeno, y
- 15. R_3 hidrógeno o un radical alquilo de bajo peso molecular,

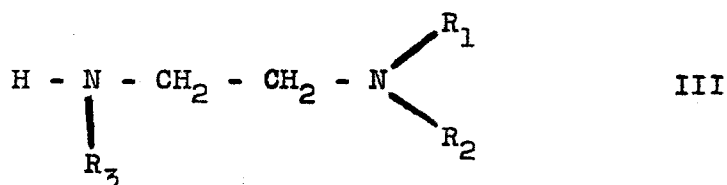


247979

así como sus sales y compuestos amónicos cuaternarios, el cual se caracteriza por el hecho de hacer reaccionar un derivado funcional reaccionable de un ácido N-carboxílico de la fórmula general



5. en la cual X, Y y Z tienen el significado indicado antes, y en particular el cloruro, el bromuro o un éster de bajo peso molecular, con una etilendiamina N,N-bisubstituída o N,N, N'-trisubstituída de la fórmula general

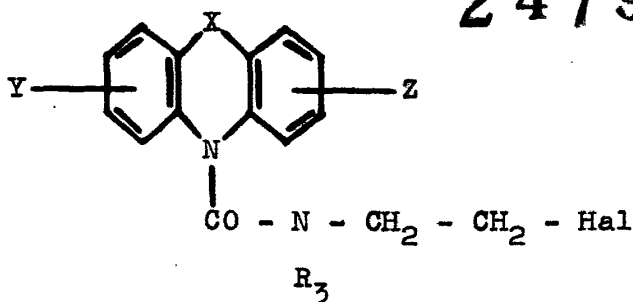


10. en la cual R₁, R₂ y R₃ tienen el significado indicado antes, y transformar el producto de reacción obtenido, si se desea, por tratamiento con un ácido inorgánico u orgánico en una sal, o por reacción con un éster reaccionable de un alcohol alifático o aralifático en un compuesto amónico cuaternario.

15. 2. Procedimiento a que se refiere la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de hacer reaccionar una N-haloalquilamida o N,N-etilenamida de un ácido de la fórmula general II definida en la reivindicación 1, amida que a su vez corresponde a la fórmula general

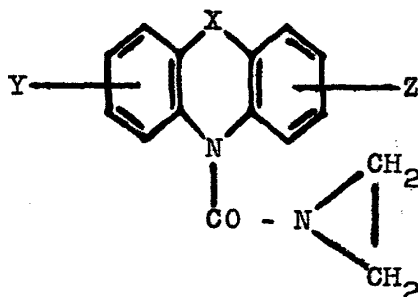


247979



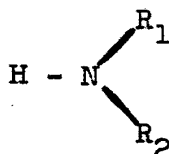
IV

o bien



VI

en las cuales X, Y, Z y R₃ tienen el significado definido en la reivindicación 1 y Hal significa cloro o bromo, con una amina secundaria de la fórmula general



V

5. en la cual R₁ y R₂ tienen el significado indicado en la reivindicación 1, y transformar el producto de reacción obtenido, si se desea, por tratamiento con un ácido inorgánico u orgánico en una sal, o por reacción con un éster reaccionable de un alcohol alifático o aralifático en un compuesto amónico cuaternario.
- 10.

3. Procedimiento para preparar nuevos compuestos N-heterocíclicos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria



247979

que consta de 13 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 18 de marzo de 1.959

J. R. GEIGY A. G.

p. a.

JAIME ISERN MUYALES
P. R.

tr:sb
R/.ag.