



25 14 14

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 DERIVADOS DEL IMINOESTILBENO", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.G., domiciliada en BASILEA (Suiza).

= . =

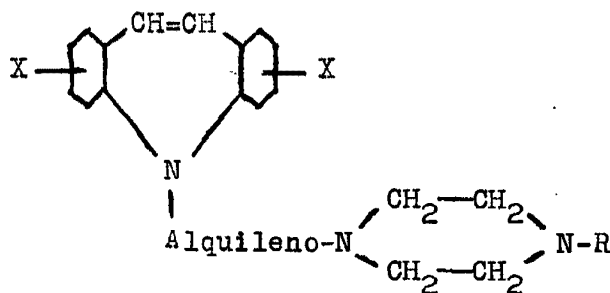
MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados del iminoestilbeno, con valiosas propiedades farmacológicas.

Se ha encontrado que los iminoestilbenos N-sustituídos (5-dibenzo/b,f/azepinas 5-sustituídas) de fórmula general



25 14 14



en la que significan

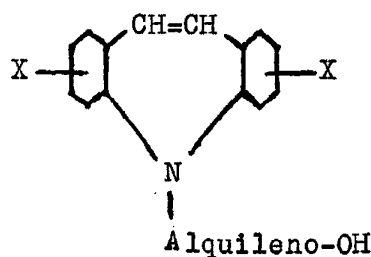
ambos X hidrógeno, átomos de cloro, o los mismos grupos alquilo de bajo peso molecular,

alquileno un radical alquileno con 2-6 átomos de carbono, y

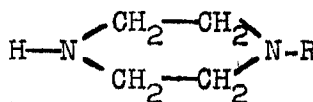
5. R un radical hidroxialquilo o alcenoiloxialquilo, de bajo peso molecular

presentan valiosas propiedades farmacológicas, particularmente eficacia sedante, anticonvulsiva, antialérgica, antiemética, antiflogística y antipirética.

10. Para la preparación de los nuevos compuestos antes definidos se transpone un éster apto para reaccionar de un hidroxilcompuesto de la fórmula general



en la que X y alquileno presentan la significación antes indicada, con una piperazina N-sustituída de fórmula general



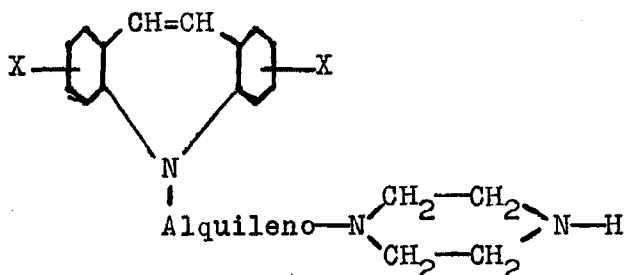


25 14 14

- en la que R tiene el significado antes indicado. Esteres aptos para reaccionar apropiados de compuestos de fórmula general II son particularmente sus halogenuros y ésteres arilsulfónicos. Es ventajoso llevar a cabo la transposición en presencia de un mol de un yoduro alcalino en un disolvente orgánico inerte que se hace hervir bajo reflujo. Como ejemplos de materias de partida adecuadas se citan el 5-(beta-cloro-etil)-, 5-(beta-cloro-propil)-, 5-(gamma-cloro-propil)-, 5-(delta-cloro-butil)-, 5-(beta-p-toluensulfoniloetil)- y 5-(gamma-p-toluensulfoniloxipropil)-iminoestilbeno, -3,7-dicloro-iminoestilbeno, y -3,7-dimetil-iminoestilbeno. Estos compuestos a su vez son obtenibles mediante transposición de iminoestilbeno o sus derivados con diésteres aptos para reaccionar de alcandioles, particularmente con dos diferentes componentes ácidos, como por ejemplo alfa-bromo-beta-cloro-alcanos, alfa-bromo-omega-cloro-alcanos y ésteres arilsulfónicos de cloroalcanoles y bromoalcanoles.
- Como piperazinas N-sustituídas de fórmula general III entran en consideración por ejemplo la N-(beta-hidroxi-etil)-piperazina, N-(gamma-hidroxi-propil)-piperazina, N-(delta-hidroxi-butil)-piperazina, y N-acetoxietil-piperazina.
- Se llega a iminoestilbenderivados de fórmula general I, además, haciendo reaccionar con compuestos de fórmula general
5.
10.
15.
20.
25.



251414



IV

en la que X y alquileno tienen el significado antes indicado, un óxido de alquileno de bajo peso molecular, un monoéster apto para reaccionar de un alcandiol de bajo peso molecular, o un éster de un alcanciloxialcanol de fórmula general

5.



V

Materias de partida de fórmula general IV son accesibles, por ejemplo mediante transposición de los ésteres aptos para reaccionar antes indicados de compuestos de fórmula general II con N-acil-piperazinas fácilmente dissociables, como N-formil-, N-acetil-, o N-carbometoxi-piperazina y subsiguiente disociación hidrolítica del radical acilo; como ejemplos se citan el 5-(beta-piperazino-etil)- y 5-(gamma-piperazino-propil)-iminoestilbeno, -3,7-dicloro-iminoestilbeno, y -3,7-dimetil-iminoestilbeno. Estos compuestos pueden ser transpuestos por ejemplo con óxido de etileno, óxido de propileno, beta-cloro-etanol-gamma-bromo-propanol, acetato de beta-cloro-etilo, y acetato de gamma-bromo-propilo.

10.

15.

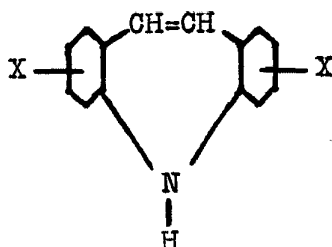
20.

Según una tercera variante de preparación son obtenidos compuestos de fórmula general I en la que R está materializada por un radical alcanciloxialkilo de bajo peso molecular, transponiendo iminoestilbeno, o un iminoestilbeno



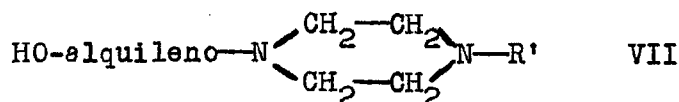
251414

substituído de fórmula general



VI

en la que X tiene el significado antes indicado con un éster apto para reaccionar de un 4-alcanoiloxialkil-piperazino-alcanol de fórmula general



VII

5. en la que R' significa un radical alcanoiloxialkilo, y alquileno tiene el significado antes indicado, en presencia de un fijador de ácidos. Como fijadores de ácidos son apropiados particularmente amida sódica, hidruro sódico, amida de litio, amida potásica, y asimismo los propios sodio, litio o potasio. Como ejemplos de iminoestilbenos substituídos de fórmula general VI se citan 3,7-dicloro-iminoestilbeno, y 3,7-dimetil-iminoestilbeno que pueden ser transpuestos por ejemplo con 1-(gamma-cloro-propil)-4-acetoxietil-piperazina, o 1-(gamma-cloro-propil)-4-isobutiroxietil-piperazina.
- 10.
- 15.

Finalmente, también se pueden convertir compuestos de fórmula general I en la que R está materializada por un radical alcanoiloxialkilo de bajo peso molecular por hidrólisis en compuestos

25 14 14



de la misma fórmula general, en la cual R significa un radical hidroxialkilo. Por otra parte se puede esterificar también compuestos de fórmula general I en la que R está materializada por un radical hidroxialkilo, en compuestos de la misma fórmula general I en la que R significa un radical alcanoiloxialkilo.

5. Con ácidos inorgánicos u orgánicos, como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido etandisulfónico, ácido acético, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzóico y ácido ftálico, las bases terciarias forman sales mono- y diácidas que en parte son hidrosolubles.

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

E J E M P L O 1.

20. 19 partes de iminoestilbena y 20 partes de 1-cloro-3-bromo-propeno son disueltas en 800 partes en volumen de benceno absoluto, adicionando a gotas a 50° bajo enérgica agitación dentro de media hora 4,4 partes de amida sódica en tolueno. Después de la adición a gotas se agita aún durante tres horas a 50-60° y seguidamente se hierve durante 3 horas bajo reflujo. Después del enfriamiento la mezcla reaccional es mezclada con agua y la capa bencénica es separada, lavada con agua, secada y evaporada. El residuo oleaginoso es recogido en 400 partes en volumen de éter de petróleo; iminoestilbena no disuelto eventual es separado por filtración y el

25.

30.

25 14 14



filtrado es evaporado, a cuyo efecto queda remanente el 5-(3'-cloro-propil)-iminoestilbeno que después de recristalización de éter absoluto funde a 67°.

- 19 partes de este residuo son disueltas en 130 partes
5. en volumen de butanona y agitadas durante 16 horas despues de la adición de 10 partes de yoduro sódico con 19 partes de N-(beta-hidroxietyl)-piperazina bajo ebullición el reflujó, Seguidamente se separa por destilación el disolvente, se adiciona agua y se extrae el conjunto a fondo con éter. De
10. la solución etérea se elimina, después de lavado a fondo con agua, las porciones básicas mediante extracción triple con ácido clorhídrico diluído. Los extractos ácidos son alcalinizados y la base segregada es recogida otra vez en éter. Después del secado y evaporado de la solución etérea queda
15. remanente el 5- β '-(4"-hidroxietil-piperazino)-propil γ '-iminoestilbeno del punto de fusión 100°.

El diclorhidrato preparado con ácido clorhídrico alcohólico funde a 228-230°.

De manera análoga se pueden preparar:

20. 5- β '-(4"-acetoxietil-piperazino)-propil γ '-iminoestilbeno, un aceite amarillo y su diclorhidrato; punto de fusión 209-212°;
- 5- β '-(4"-hidroxietil-piperazino)-propil γ '-3,7-dicloro-iminoestilbeno:
- 5- β '-(4"-gamma-hidroxi-propil-piperazino)-etil γ '-2,8-dicloro-
25. -iminoestilbeno, y
- 5- β '-(4"-hidroxietil-piperazino)-propil γ '-3,7-dimetil-iminoestilbeno.

E J E M P L O 2.

30. 1 parte de 5- β '-(4"-hidroxietil-piperazino)-propil γ '-iminoestilbeno es hervida con 5 partes de anhídrido acético

25 14 14



5. durante 4 horas bajo reflujo. El anhídrido acético en exceso es separado por evaporación al vacío, el residuo es disuelto en agua fría, la solución es filtrada y alcalinizada con solución de carbonato sódico. El precipitado es recogido en éter, la solución etérea es lavada con agua, secada sobre sulfato sódico y el disolvente es eliminado por destilación. El residuo es disuelto en éter de petróleo, la solución es filtrada y el filtrado es evaporado. El 5- β '-(4''-acetoxietil-piperazino)-propil γ -iminoestilbeno es obtenido como aceite amarillo.

10. 1 parte de este aceite es disuelta en poca acetona, después de lo cual es adicionada la cantidad calculada de ácido clorhídrico alcohólico absoluto. El diclorhidrato se cristaliza al cabo de algún tiempo y funde, recristalizado de alcohol, a 209-212°.

15. De modo análogo es obtenido a base del 5- β '-(4''-hidroxietil-piperazino)-propil γ -3,7-dicloro-iminoestilbeno el 5- β '-(4''-acetoxietil-piperazino)-propil γ -3,7-dicloro-iminoestilbeno y su diclorhidrato.

20. 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, llevarse a cabo con los medios y aparatos más adecuados, por quedar todo ello comprendido en el espíritu de las reivindicaciones.

25.

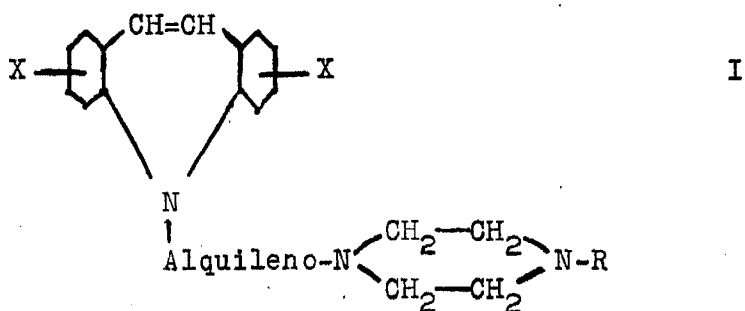
25 14 14



N O T A

Descrito el invento, se declaran nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad suiza Nº 62 880, del 13 de agosto de 1958:

1. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados del iminoestilbeno, caracterizado porque se preparan
5. compuestos de fórmula general



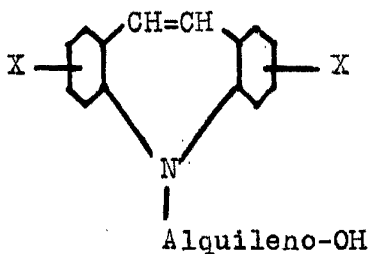
en la que significan

ambas X hidrógeno, átomos de cloro, o los mismos radicales alquilo de bajo peso molecular,

10. alquileno un radical alquileno con 2-6 átomos de carbono, y
R un radical hidroxialquilo o alcaniloxialquilo de bajo peso molecular,

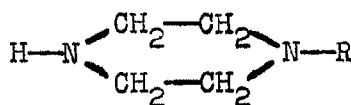
transponiendo un éster apto para reaccionar de un hidroxil-compuesto de fórmula general

25 14 14



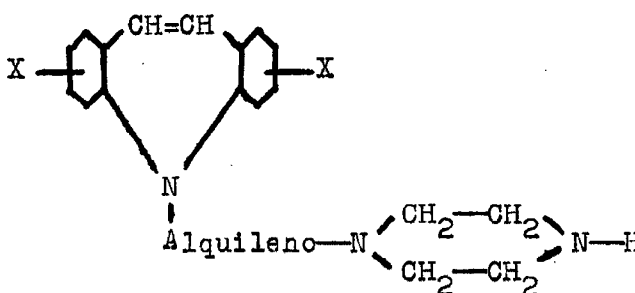
II

con una piperazina N-substituida, de fórmula general



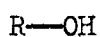
III

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula general



IV

5. en la que X y alquileno tienen el significado indicado en la reivindicación 1, con un óxido de alquileno de bajo peso molecular, o un éster apto para reaccionar de un alcandiol o alcanciloxialcanol de bajo peso molecular de fórmula general



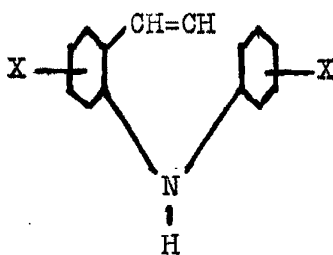
V

25 14 14



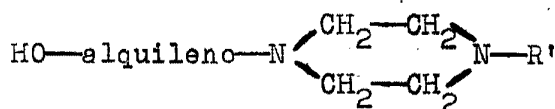
en la que R tiene el significado indicado en la reivindicación 1.

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



VI

5. en la que X tiene el significado indicado en la reivindicación 1, con un éster apto para reaccionar de un 4-alcanoil-oxialkil-piperazino-alcanol de fórmula general



VII

10. en la que R' significa un radical alcanoiloxialkilo de bajo peso molecular y alquileneno tiene el significado indicado en la reivindicación 1, en presencia de un fijador de ácidos.

4. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se convierten compuestos de fórmula general I en la que R está materializada por un radical alcanoil-oxialquilo, por hidrólisis en compuestos de misma fórmula en la que R significa un radical hidroxialkilo.

15. 5. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se esterifican compuestos de fórmula general I en la que R está materializada por un radical hidroxialkilo en compuestos de misma fórmula general I, en la que

251414



R significa un radical alcanoiiloalkilo.

6. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados del iminoestilbeno.

5. Según se describe y reivindica en la presente memoria, que consta de doce hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 12 de agosto de 1959.

J. R. GEIGY A.G.

P. s.

JAVIER IGLESIAS
P.E.

tr: jpt

G/rm.