



25 3958

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. residente en BASILEA (Suiza).

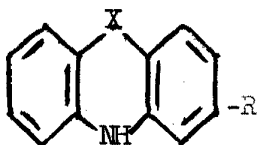
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a nuevos compuestos N-heterocíclicos que representen valiosas materias de partida para la síntesis de medicamentos, así como a un procedimiento para la preparación de estos compuestos.

5. Las 3-alkil- o bien 3-alcanoi-10,11-dihidro-5-dibenzo/b,f/azepinas y 3-alkil-5-dibenzo/b,f/azepinas, y derivados de las mismas, hasta el presente no han llegado a ser conocidas. Ahora bien, se ha encontrado que se puede preparar compuestos de esta naturaleza de fórmula general

253953



I

en la que significan:

X el grupo etileno $-CH_2-CH_2-$ o grupo vinileno $-CH=CH-$ y

R un radical alquilo con 2-4 átomos de carbono, y en caso de que X representa el grupo etileno, asimismo un radical alcenoilo con 2-4 átomos de carbono,

5.

y que en lo siguiente serán denotados como 3-alkil-iminodibencilos, 3-alcenoil-iminodibencilos o bien 3-alkil-iminoestilbenos, transponiendo un 5-acil-iminodibencilo (5-acil-10,11-dihidro-5-dibenzo[b,f]azepina) con un halogenuro, o con el an-

10.

ntrido de un ácido alcancarboxílico, con 2-4 átomos de carbono, en presencia de un medio de condensación según Friedel-Crafts, convirtiendo, por hidrólisis el 3-alcenoil-5-acil-iminodibencilo obtenido, en un 3-alcenoil-iminodibencilo correspondiente a la fórmula general I, y reduciendo este último,

15.

en caso deseado, por tratamiento con hidrazina y un hidróxido alcalino, o bien alcoholato de metal alcalino según Wolff-Kishner, transformando el 3-alkil-iminodibencilo obtenido, en caso deseado, en un 5-acil-derivado fácilmente dissociable,

20.

haciendo reaccionar con éste halógeno o un compuesto que cede halógeno, particularmente la N-bromo-succinimida, haciendo reaccionar con el 3-alkil-5-acil-10-halógeno-iminodibencilo que se ha originado, un medio que disocia haluro de hidrógeno, y transformando por hidrólisis el 3-alkil-5-acil-iminoestilbeno así obtenido, o bien el 3-alkil-5-acil-iminodibencilo antes

25.

obtenido en un compuesto de fórmula general I, a cuyo efecto la hidrolización puede ser llevada a cabo eventualmente a la

258958



vez con la disociación de haluro de nitrógeno antes citada.

- Como 5-acilcompuesto del iminodibencilo se presta particularmente el 5-acetil-iminodibencilo que es fácilmente obtenible, por ejemplo mediante ebullición de iminodibencilo con cloruro de acetilo bajo reflujo. Como halogenuros de ácidos alcancoxílicos con 2-4 átomos de carbono se indica los cloruros y bromuros del ácido acético, ácido propiónico, ácido n-butírico y ácido isobutírico, y como materia de partida ulterior, fácilmente accesible, el anhídrido acético. Además de cloruro de aluminio entran en consideración como ulteriores medios de condensación de Friedel-Crafts, por ejemplo trifluoruro de boro, bromuro de aluminio y cloruro férrico y como disolventes o diluentes por ejemplo sulfuro de carbono, nitrobenzenc o clorobenceno.
15. Los 3-alcanoi-5-acil-iminodibencilos obtenidos en la condensación según Friedel-Crafts pueden ser convertidos fácilmente por hidrólisis, vg. con lejía potásica alcohólica, en 3-alcanoi-iminodibencilos. La reducción de estos últimos puede tener lugar, por ejemplo mediante hidrato de hidrazina e hidróxido potásico en un disolvente orgánico hidrosoluble de punto de ebullición más elevado como etilenglicol, dietilenglicol o trietilenglicol, a cuyo efecto se separa por destilación del modo usual el agua introducida en el transcurso de reacción con el hidrato de hidrazina y liberada en la formación de hidrazona, calentando seguidamente la mezcla reaccional aún ulteriormente. Los 3-alcanoi-iminodibencilos con un radical alcanoi de 2-4 átomos de carbono también pueden servir como materias de partida para otras reacciones, por ejemplo ser substituidos en posición 5.



253958

3-alcanoil-iminodibencilderivedos, substituídos en posición 5 por el grupo $-Z - N \begin{matrix} R_1 \\ R_2 \end{matrix}$, a cuyo efecto significan

- Z un radical alkileno recto o ramificado, con 2-6 átomos de carbono, y
5. R_2 y R_3 radicales alkilo de bajo peso molecular, así por ejemplo el 3-acetil-5-(gamma-dimetilamino-propil)-iminodibencilo, presentan vg. propiedades farmacológicas veliciosas, particularmente eficacia antialérgica, espasmolítica, anticonvulsiva y sedante. Elevan a la potencia el efecto de otras substancias medicamentosas, particularmente de narcóticos, y presentan comportamiento antagónico frente a la serotonina. Terapéuticamente entran en cuenta, entre
10. otro, para el tratamiento de ciertas formas de enfermedades mentales.
15. Si un 3-alkil-iminoestilbeno ha de ser obtenido como producto final, el 3-alkil-iminodibencilo obtenido en la reducción es transformado por ejemplo por ebullición con cloruro de acetilo en exceso en su 5-acetilcompuesto. En la fase
20. siguiente, la N-bromo-succinimida es apropiada excelentemente como compuesto que cede halógeno, entrando en consideración, además, por ejemplo la N-cloro-succinimida, N-bromo-ftalimida, N,N'-dibromo-dimetil-hidantoina y N-bromo-acetamida. La disociación de haluro de hidrógeno y la hidrólisis pueden llevarse a
25. cabo por ejemplo en una fase operatoria mediante lejía alcalina en caliente. En el tratamiento de los 3-alkil-5-acil-10-halógeno-iminodibencilos con una base orgánica terciaria, como vg. colidina en caliente, o al hacer reaccionar en frío una lejía alcalina, se obtiene primero, los 3-alkil-5-acil-imino-
30. estilbenos, cuya hidrólisis puede ser llevada a cabo igualmente



20 8870

mediante lejía alcalina en caliente.

Los 3-alkil-iminodibencilos que pueden ser preparados con arreglo al invento, pueden ser substituídos en su grupo imino de modo variado. Por ejemplo son obtenidos compuestos

5. con valiosas propiedades antialérgicas, espasmolíticas, anti-convulsivas, sedantes y psicoterapéuticas, como vg. el 3-etil-5-(beta-dimetilamino-etil)-iminodibencilo, el 3-etil-5-(gamma-dimetilamino-propil)-iminodibencilo, el 3-etil-5-(beta-pirrolidino-etil)-iminodibencilo, el 3-etil-5-gamma-(4-metil-piperazino)-propil-iminodibencilo, el 3-n-propil-5-(gamma-dimetil-amino-propil)-iminodibencilo, y el 3-etil-5-(gamma-dimetil-amino-propil)-iminoestilbeno, transponiendo 3-etil-iminodibencilo, 3-n-propil-iminodibencilo, o bien 3-etil-iminoestilbeno, con los correspondientes cloruros de dimetilaminoalkilo, con
10. cloruro de pirrolidino-etilo, o bien con cloruro de gamma-(4-metil-piperazino)-propilo, en presencia de amida sódica o amida de litio.
- 15.

El ejemplo siguiente dilucidará más detenidamente la preparación según el invento de los nuevos compuestos. Las partes en él significan partes en peso; estas se comportan con respecto a las partes en volumen como el gramo al centímetro cúbico. Las temperaturas están indicadas en grados Celsius.

E J E M P L O

20. a) 119 partes de 5-acetil-iminodibencilo (punto de fusión 95-96°) y 150 partes de cloruro de acetilo, disueltas en 300 partes en volumen de sulfuro de carbono, son introducidas a gotas bajo agitación en una mezcla de 300 partes de cloruro de aluminio y 600 partes en volumen de sulfuro de carbono. Seguidamente se agita la mezcla reaccional durante una hora a
25. temperatura ambiente y a continuación durante 16 horas bajo
- 30.

253958



- ebullición al reflujo. Entonces es enfriada y se decanta el sulfuro de carbono que flota encima. El contenido restante del matraz es vertido cuidadosamente bajo agitación en una mezcla de 600 partes de hielo y 12 partes en volumen de ácido clorhídrico concentrado. Los cristales segregados son separados por aspiración, lavados a fondo con agua, secados y recristalizados de mucho éter. El 3,5-diacetil-iminodibencilo así obtenido funde a 143-144°.
5. b) 140 partes de 3,5-diacetil-iminodibencilo son hervidas al reflujo bajo agitación durante 12 horas con 1400 partes en volumen de etanol, 50 partes de hidróxido potásico, y 100 partes de agua. Seguidamente el etanol es separado por destilación, el residuo es vertido sobre hielo, el 3-acetil-iminodibencilo segregado es separado por aspiración y recristalizado de etanol, después de lo cual funde a 156-157°.
10. c) 60 partes de 3-acetil-iminodibencilo, 41,5 partes de hidróxido potásico, 42 partes en volumen de solución de hidrato de hidrazina al 84% acuosa y 330 partes en volumen de etilenglicol son hervidas durante 3 horas al reflujo. Entonces el disolvente es separado por destilación hasta que se haya alcanzado una zona de ebullición de 190-195°, y la mezcla reaccional remanente es hervida durante ulteriores 4 horas bajo reflujo.
15. Seguidamente se enfría la misma, y se la vierte sobre hielo, se recoge el aceite segregado en éter, se lava la solución etérea a fondo con agua, se seca y se evapora. El 3-etil-iminodibencilo remanente funde después de recristalización de éter de petróleo a 93-94°.
20. d) 22,3 partes de 3-etil-iminodibencilo son disueltas en 100 partes en volumen de benceno absoluto y hervidas
25. 30.



5, con 10 partes de cloruro de acetilo durante 4 horas bajo reflujo. Seguidamente se elimina por evaporación al vacío el disolvente, juntamente con el cloruro de acetilo en exceso, rectificando el residuo al alto vacío; el 3-etil-5-acetil-
-iminodibencilo se pasa bajo 0,006 mm de presión a 165-167°, presentando un punto de fusión de 84-85° (de éter/éter de petróleo).

10. e) 13,3 partes de 3-etil-5-acetil-iminodibencilo son disueltas en 133 partes en volumen de tetracloruro de carbono y hervidas durante media hora bajo reflujo con 9,4 partes de N-bromo-succinimida bajo exposición a la luz, introducción de nitrógeno y agitación. Seguidamente se separa por aspiración la succinimida que flota encima y se libera el filtrado por destilación al vacío del tetracloruro de
15. carbono. El residuo es disuelto en 40 partes en volumen de alcohol, la solución es mezclada con 3,5 partes de hidróxido potásico en 4 partes de agua y dejada reposar durante 1 hora. Entonces se vierte la solución en agua, se recoge el producto reaccional segregado en éter, se seca la solución etérea y se
20. la evapora. El residuo es hervido durante 48 horas bajo reflujo con una solución de 7,5 partes de hidróxido potásico en 40 partes en volumen de etanol absoluto. Después del enfriamiento de la mezcla reaccional el 3-etil-iminoestilbeno segregado es separado por filtración, lavado a fondo con agua, secado y
25. recristalizado de benceno absoluto. Punto de fusión 186°.

30. Con empleo de cloruro de propionilo en lugar del cloruro de acetilo en la primera fase se obtiene en sucesión reaccional análoga el 3-propionil-5-acetil-iminodibencilo del punto de fusión 132°, el 3-propionil-iminodibencilo del punto de fusión 140°, el 3-n-propil-iminodibencilo del punto de fu-

253958



sión 74-75° y el 3-n-propil-iminoestilbeno.

5. 3-etil-iminoestilbeno es obtenido de modo análogo igualmente, si se transpone en el ejemplo anterior, en vez de 5-acetil-iminodibencilo con cloruro de acetilo en presencia de cloruro de aluminio, 5-propionil-iminodibencilo con bromuro de acetilo, o acetanhídrido en presencia de cloruro férrico; o si en vez de la N-bromo-succinimida llega a aplicación la N,N'-dibromo-dimetil-hidantóina.

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.

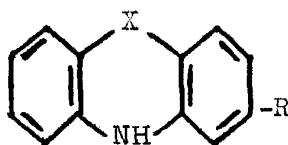
15.

= . =

N O T A

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad suiza número 67 045 del 6 de Diciembre de 1958:

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



I



952058

en la que significan:

X el grupo etileno $-CH_2-CH_2-$ o el grupo vinileno $-CH=C$
y

R un radical alkilo con 2-4 átomos de carbono y, si X
5. represente el grupo etileno, esimismo un radical al-
canoílo con 2-4 átomos de carbono,

c a r a c t e r i z a d o porque se transpone un 5-acil-im-
nodibencilo (5-acil-10,11-dihidro-5-dibenzo[b,f]azepina) con
un halogenuro o el anhídrido de un ácido alcancarboxílico co.

10. 2-4 átomos de carbono en presencia de un medio de condensaci
según Friedel-Crafts, convirtiendo por hidrólisis el 3-alka-
noil-5-acil-iminodibencilo obtenido en un 3-alkanoil-iminodi-
bencilo correspondiente a la fórmula general I y reduciendo
este último en caso deseado por tratamiento con hidrazina y

15. un hidróxido alcalino, o bien alcoholato de metal alcalino
según Wolff-Kishner, transformando el 3-alkil-iminodibencilo
obtenido, en caso deseado, en un derivado del 5-acilo fácil-
mente dissociable, haciendo reaccionar con éste halógeno, o

20. un compuesto que cede halógeno, particularmente N-bromo-suc-
cinimida, haciendo reaccionar con el 3-alkil-5-acil-10-haló-
geno-iminodibencilo formado un medio que disocia haluro de
hidrógeno, y transformando por hidrólisis el 3-alkil-5-acil-
-iminoestilbeno, así obtenido, o bien el 3-alkil-5-acil-imi-
nodibencilo obtenido antes en un compuesto de fórmula general

25. I, a cuyo efecto la hidrolización puede ser llevada a cabo,
eventualmente, al mismo tiempo con la disociación de haluro
de hidrógeno antes indicada.

2. Procedimiento para la preparación de nuevos com-
puestos N-heterocíclicos.

30. Según se describe y reivindica en la presente memoria

253958



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

Madrid, a 5 de Diciembre de 1959.

J. R. GEIGY A.G.

p. e.

tr:jpt
R/rm.