



253959

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

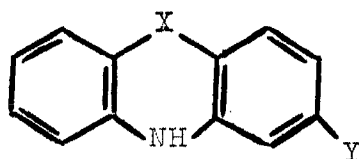
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS COMPUESTOS N-HETEROCICLICOS", a favor de la firma suiza J.R.GEIGY, A.G., domiciliada en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

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

5. 10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepinas 3-substituídas y 5H-dibenzo[b,f]azepinas 3-substituídas de fórmula general



I



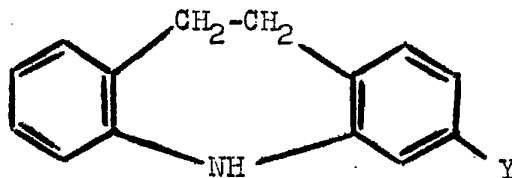
253959

en la que significan

X el grupo etileno, o vinileno, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, o bien $-\text{CH}=\text{CH}-$, e

Y cloro o bromo,

5. así como los N-derivados de las mismas no han llegado a ser conocidos hasta el presente. Ahora bien, como se ha encontrado, se puede preparar tales compuestos, que a continuación serán denotados como iminodibencilos o bien iminoestilbenos 3-substituidos, transponiendo un 5-acil-iminodibencilo con un halogenuro de acetilo, o con anhídrido acético, en presencia
10. de un medio de condensación según Friedel-Crafts, transformando el 3-acetil-5-acil-iminodibencilo obtenido según Schmidt mediante ácido hidronítrico en un 3-acetamido-5-acil-iminodibencilo, convirtiendo este último por hidrólisis parcial en
15. el 3-amino-5-acil-iminodibencilo, transponiendo éste en el cloruro o bromuro de diazonio, o en otra sal de diazonio, particularmente el sulfato, transponiendo la sal de diazonio con el halogenuro cuproso correspondiente según Sandmeyer, convirtiendo por hidrólisis el producto reaccional en un derivado
20. del iminodibencilo de fórmula general

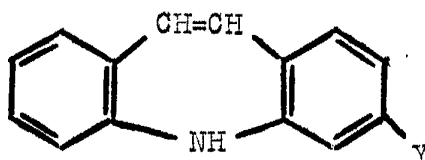


II

- en la que Y tiene la significación antes indicada, o tratando con halógeno, o un medio que cede halógeno, el producto de la reacción según Sandmeyer en caso deseado, haciendo reaccionar con el 5-acil-10-halógeno-iminodibencilo 3-substituido formado un medio que disocia haluro de hidrógeno, y transformando por hidrólisis el 5-acil-iminoestilbeno 3-substituido, así obtenido,
- 25.



en un derivado del iminoestilbeno de fórmula general



III

en la que Y tiene el significado antes indicado, a cuyo efecto la hidrólisis puede ser llevada a cabo, eventualmente, al mismo tiempo con la disociación de haluro de hidrógeno antes mencionada.

5.

Como 5-acilcompuesto del iminodibencilo se presta particularmente el 5-acetil-iminodibencilo que es obtenible vg. por ebullición de iminodibencilo con cloruro de acetilo bajo reflujo.

10.

Como medios de condensación según Friedel-Crafts entran en consideración, además del cloruro de aluminio, por ejemplo trifluoruro de boro, bromuro de aluminio, y cloruro férrico, y como disolventes o diluyentes, vg, sulfuro de carbono, nitrobenzono, o clorobenceno. La transformación de los

15.

3-acetil-5-acil-iminodibencilos en los 3-acetamido-5-acil-iminodibencilos puede tener lugar, por ejemplo, en ácido sulfúrico concentrado, en el cual es incorporada en frío por porciones una azida alcalina, calentando a continuación. La subsiguiente hidrólisis parcial es llevada a cabo, convenientemente en medio ácido, a cuyo efecto se puede utilizar, en caso

20.

dado, directamente las soluciones ácidas que se presentan aquí de 3-amino-5-acil-iminodibencilos, particularmente una solución clorhídrica o bromhídrica, del 3-amino-5-acetil-iminodibencilo, para la preparación de las sales de diazonio y subsi-

253959



guiente reacción según Sandmeyer.

Si se desea obtener como materias finales iminoestilbenos 3-substituidos, se puede tratar los 5-acil-iminodibencilos 3-substituidos, obtenidos en la reacción según Sandmeyer,

5. en vez de hidrolizarlos en los iminodibencilos 3-substituidos, particularmente con N-bromo-succinimida o, además 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína, N-cloro-succinimida, N-bromo-ftalimida, o N-bromo-acetamida, como medios que ceden halógeno. La disociación de haluro de hidrógeno y la hidrólisis pueden llevarse a cabo, por ejemplo, en una fase operatoria mediante lejía alcalina en caliente. En el tratamiento de los 5-acil-10-halógeno-iminodibencilos 3-substituidos con una base orgánica terciaria, como por ejemplo colidina en caliente, o al hacer reaccionar una lejía alcalina en frío, primero, son obtenidos
10. los 5-acil-iminoestilbenos 3-substituidos, cuya hidrólisis puede ser llevada a cabo, igualmente en caliente mediante lejía alcalina.
- 15.

Los iminodibencilos e iminoestilbenos 3-substituidos que pueden ser preparados según la invención, pueden ser substituidos en su grupo imino de modo diverso. Por ejemplo se obtiene compuestos con valiosas propiedades espasmolíticas, anticonvulsivas, sedantes, antialérgicas y psicoterapéuticas, como el 5-(gamma-dimetil-aminopropil)-3-cloro-iminodibencilo, transponiendo 3-halógeno-iminodibencilo con halogenuros de dialkilaminoalkilo, vg. halogenuros de gamma-dimetil-aminopropilo, o con halógenocompuestos básicos similares, en presencia de amida sódica, o amida de litio. También partiendo de 3-amino-5-acil-iminodibencilo, obtenible en el transcurso del procedimiento según la invención, pueden ser preparados

20. compuestos con valiosas propiedades terapéuticas.

25.

30.

253979



Los ejemplos siguientes dilucidarán más detenidamente la preparación según el invento de los nuevos compuestos, En ellos las partes 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.

5.

E J E M P L O 1.

10.

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

15.

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 temperatura ambiente y sucesivamente durante 16 horas bajo ebullición y reflujo. Entonces es enfriada y la capa de sulfuro de carbono en exceso es decantado. El contenido restante del matraz es vertido cuidadosamente bajo agitación sobre 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.

20.

El 3,5-diacetil-iminodibencilo así obtenido funde a 143-144°.

25.

b) 28 partes de 3,5-diacetil-iminodibencilo son disueltas en 120 partes en volumen de ácido sulfúrico concentrado, siendo cubiertas de una capa de 120 partes en volumen de cloroformo. La solución es enfriada a 5° y a esta temperatura son añadidas por porciones a la solución enérgicamente agitada 7,2 partes de azida sódica. Bajo intensa formación de espuma se escapa nitrógeno. Al disminuir la reacción la mezcla es calentada paulatinamente a 60° y mantenida durante una hora a esta temperatura. Después del enfriamiento la capa de ácido sulfú-

30.

25 3959



- rico de color verde hasta azul es separada del cloroformo y vertida bajo agitación sobre hielo. El producto bruto se precipita resinoso. Es lavado a fondo con agua y seguidamente triturado con poco metanol, a cuyo efecto cristaliza el 3-acetamido-5-acetiliminodibencilo. Después de recristalización de metanol funde a 220-221°.
- 5.
- c) 29,4 partes de acetamido-5-acetil-iminodibencilo son suspendidas en 500 partes en volumen de ácido clorhídrico 2-n y hervida durante tanto tiempo bajo reflujo hasta que se haya formado una solución clara (aproximadamente 1 a 2 horas). La solución verde amarillenta es enfriada y la amina es precipitada en caso descado por neutralización con lejía de sosa, los cristales son separados por filtración y lavados con poca agua. El producto bruto es recristalizado de benceno y proporciona
- 10.
- 15.
- 3-amino-5-acetil-iminodibencilo puro del punto de fusión 149-150° que puede ser transformado, por ejemplo, según el ejemplo 2, en el 3-bromo-5-acetil-iminodibencilo.
- d) La solución verde amarillenta del producto de hidrólisis bruto, obtenida bajo c) es diazotada a 0-5° con 7 partes de nitrito sódico y la solución de cloruro de diazonio formada es añadida a gotas a una solución caliente de 80° de 2 partes de cloruro cuproso en 50 partes en volumen de ácido clorhídrico concentrado. Después de terminada la generación de nitrógeno la mezcla reaccional es enfriada y el precipitado resinoso es separado por aspiración. Mediante recristalización del mismo de metanol o etanol es obtenido 3-cloro-5-acetil-iminodibencilo puro del punto de fusión 126°.
- 20.
- 25.
- e) 27,1 partes de 3-cloro-5-acetil-iminodibencilo son hervidas durante 6 horas bajo reflujo en una atmósfera de nitrógeno en 150 partes en volumen de metanol que contienen di-
- 30.

253959



5. sueltas 20 partes de hidróxido potásico. A continuación es concentrada la solución a casi sequedad y seguidamente mezclada con agua. El producto bruto es recogido en éter y seguidamente decolorado con poco carbón animal y evaporado a continuación a sequedad. Recristalizado de bencina funde el 3-cloro-iminodibencilo a 87-89°.

10. El 3-cloro-iminodibencilo puede ser obtenido, igualmente, transponiendo en el ejemplo anterior en lugar de 5-acetil-iminodibencilo con cloruro de acetilo en presencia de cloruro de aluminio, 5-propionil-iminodibencilo con anhídrido acético en presencia de cloruro férrico, procediendo por lo demás de modo análogo.

E J E M P L O 2.

15. 25,2 partes de 3-amino-5-acetil-iminodibencilo son disueltas en 50 partes en volumen de ácido bromhídrico al 48% y 200 partes en volumen de agua helada. La solución enfriada (0-5°) es diazotada con 7 partes de nitrito sódico y la solución diazoica es introducida bajo agitación a gotas en 5 partes de bromuro cuproso en 80 partes en volumen de ácido bromhídrico al 48% (80°) caliente.

25. El complejo de cobre empieza a precipitarse inmediatamente. La mezcla reaccional es calentada después de terminada la adición a gotas aún durante tanto tiempo, bajo agitación a 80°, hasta que ya no se escapa ningún nitrógeno. Seguidamente es separado por aspiración el precipitado, lavado con agua y seguidamente purificado por recristalización (y segregación de bromuro de cobre). El 3-bromo-5-acetil-iminodibencilo puro funde a 141 - 143° y puede ser hidrolizado de modo análogo al ejemplo 1 e) en el 3-bromo-iminodibencilo.

30.



EJEMPLO 3.

253959

- 27,1 partes de 3-cloro-5-acetil-iminodibencilo son disueltas en 500 partes en volumen de tetracloruro de carbono, calentadas a 60°, adicionando 20 partes de N-bromo-succinimida finamente pulverizada. La mezcla es agitada enérgicamente. La bromuración queda terminada bajo exposición a la luz con una lámpara ultravioleta a 60° constantes, al cabo de unas 3 horas (entonces, al interrumpir la agitación ya no se acumula ninguna bromosuccinimida en el fondo del recipiente, sino la succinimida floculenta, más ligera, flota sobre la solución). La mezcla reaccional es enfriada inmediatamente, la succinimida es separada por filtración y lavada con tetracloruro de carbono. El disolvente es separado por evaporación al vacío a $\leq 50^\circ$, a cuyo efecto es obtenido el producto de bromuración como resina espumosa blanca. En caso deseado la resina para la obtención de la substancia pura puede ser mezclada con éter, después de lo cual cristaliza el producto de bromuración blanco, pudiendo ser separado por aspiración de la solución etérea amarilla. Después de la recristalización de etanol el producto puro funde a 135-136,5°. El producto de bromuración bruto es disuelto en 70 partes en volumen de etanol y mezclado bajo agitación con 13 partes de lejía potásica al 50%. Bromuro potásico es segregado inmediatamente. Al efecto la temperatura no debe subir más allá de 60°. La mezcla reaccional es mezclada con agua después de estar en reposo durante 1/2 hora, enfriada con hielo, cristalizándose al efecto paulatinamente el aceite segregado. Los cristales son separados por aspiración y lavados con éter de petróleo. El 3-cloro-5-acetil-iminoestilbeno bruto puede ser elaborado ulteriormente sin purificación en 3-cloro-iminoestilbeno, mediante calentamiento durante 4 horas
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

253959



bajo reflujo con 150 partes en volumen de lejía potásica etanólica al 10%. Al enfriarse cristaliza el 3-cloro-iminoestilbeno amarillo que, recristalizado de alcohol, funde a 213-214°.

De manera análoga es obtenido, partiendo del 3-bromo-5-acetil-iminodibencilo descrito en el ejemplo 2, el 3-bromo-iminoestilbeno del punto de fusión 217,5-218,5°.

Los mismos derivados del iminoestilbeno son obtenidos, si en el ejemplo anterior en lugar de N-bromosuccinimida es utilizada la 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína.

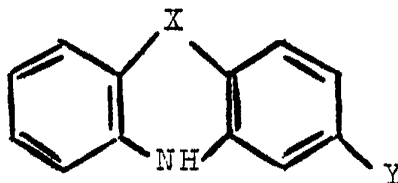
La invención, dentro de su esencialidad, puede ser desarrollada en otras formas de realización que difieran en detalle de la indicada a título de ejemplo, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, realizarse con los medios y aparatos más adecuados, por quedar todo ello comprendido dentro del espíritu de las reivindicaciones.

= . =

N O T A

Descrito el objeto de la invención se declara nuevas las siguientes reivindicaciones con prioridades suizas núms. 67 048 del 6 de Diciembre de 1958 y 68 200 del 12 de Enero de 1959, existiendo en ambas unidad de invención:

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



I

25 3959



en la que significan

X el grupo etileno o vinileno, e

Y cloro o bromo,

caracterizado porque se transpone en 5-acil-iminodibencilo con un haluro de acetilo, o con anhídrido acético,

5.

en presencia de un medio de condensación según Friedel-Crafts, transformando el 3-acetil-5-acil-iminodibencilo obtenido según Schmidt mediante ácido hidronítrico en un 3-acetamido-5-acil-iminodibencilo, convirtiendo este último por hidrólisis

parcial en el 3-amino-5-iminodibencilo, transformando éste en el cloruro o bromuro de diazonio, o en otra sal diazónica, particularmente en el sulfato, transponiendo la sal diazónica con el correspondiente halogenuro cuproso según Sandmeyer, transformando por hidrólisis el producto reaccional en un derivado de iminodibencilo de fórmula general

10.

15.

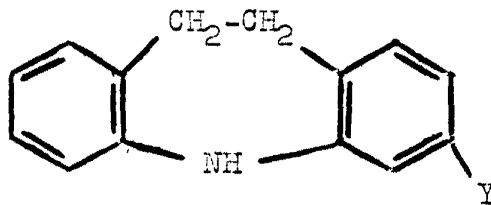
10.

15.

15.

15.

15.



II

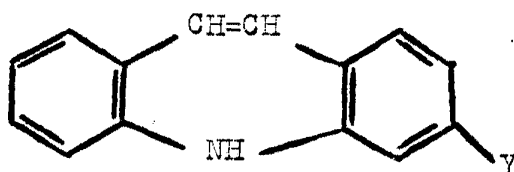
o tratando el producto de la reacción según Sandmeyer en caso de ser necesario con halógeno, o un medio que cede halógeno, particularmente N-bromo-succinimida, haciendo reaccionar con el 5-acil-10-halógeno-iminodibencilo 3-substituído formado, un medio que disocia haluro de hidrógeno, y convirtiendo por hidrólisis el 5-acil-iminoestilbeno 3-substituído, así obtenido, en un derivado de imino-estilbeno de fórmula general

20.

20.

20.

20.



III

a cuyo efecto se puede llevar a cabo la hidrólisis, eventual-



253959

mente al mismo tiempo con la antes citada disociación de haluro de hidrógeno.

5. 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se utiliza como materia de partida el 5-acetil-
-iminodibencilo.

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

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

Madrid, a 5 de diciembre de 1.959.

J.R.GEIGY, A.G.

p. a.

JOSÉ BERN MIRALLA

A large, stylized handwritten signature in black ink, appearing to be "JOSÉ BERN MIRALLA".

tr:jpt

R/pp.