



25 3960

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

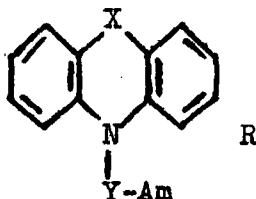
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS COMPUESTOS N-HETEROCICLICOS", a favor de la firma suiza J. R. GEIGY, A.G., domiciliada en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a nuevos compuestos N-heterocíclicos con valiosas propiedades farmacológicas, así como a un procedimiento para su preparación.

Hasta el presente no han llegado a ser conocidas las
5. 10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepinas y 5H-dibenzo[b,f]azepinas monoalkiladas, o bien -halogenadas en un anillo aromático, así como sus derivados. Ahora bien, se ha encontrado que los N-derivados de tales compuestos, correspondientes a la fórmula general



I



253960

en la que significan

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

5. Y un radical alquileno con 2 - 6 átomos de carbono, de los cuales 2-4 en la cadena directa entre N y Am,

Am un grupo dialkilamino de bajo peso molecular, y

R un radical alkilo con 2 - 4 átomos de carbono, un átomo de cloro, o de bromo,

10. a cuyo efecto uno de ambos radicales alkilo de Am puede estar enlazado directamente con el radical alquileno Y, o ambos radicales alkilo entre sí directamente, o por un átomo de oxígeno, un grupo alquilimino, hidroxialquilimino, o alcanciloxialquilimino, presentan valiosas propiedades farmacológicas, particularmente eficacia antialérgica, sedante, espasmolítica, serotoninantagónica, antiemética y adrenolítica; inhiben por ejemplo la secreción salival provocada por la pilocarpina.

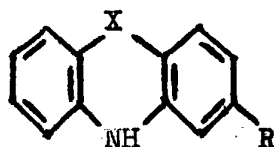
15. Las sustancias indicadas entran en consideración entre otro en la administración peroral y, eventualmente también subcutánea, para el tratamiento de ciertas formas de enfermedades mentales, especialmente depresiones de ánimo, para el tratamiento de la rinitis alérgica, así como para elevar a la potencia el efecto de otras sustancias medicinales, particularmente de los narcóticos.

25. Las sales cuaternarias de amonio que se derivan de las bases terciarias antes definidas, producen efecto de Ganglioplegica.

30. Para la preparación de los nuevos compuestos se transpone una 3-alkil- o bien 3-halógeno-10,11-dihidro-5H-dibenzo**[b]**, **[f]**azepina o 3-alkil- o bien 3-halógeno-5H-dibencen**[b]**, **[f]**azepina, que corresponde a la fórmula general



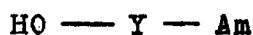
25 3960



II

siendo designados a continuación como 3-alkil- o bien 3-halógeno-iminodibencilos, o bien 3-alkil o bien 3-halógeno-imino-estilbenos, en presencia de un medio de condensación con un éster apto para reaccionar de un aminoalcohol de fórmula general

5.



III

en la que R, X, Y y Am tienen la significación antes indicada.

Como medios de condensación resultan apropiados, particularmente, amida de sodio, amida de litio, amida de potasio, sodio o potasio, litio butílico, litio fenílico, hidruro sódico o hidruro de litio. La transposición puede ser llevada a cabo en presencia o ausencia de un disolvente orgánico inerte, de los cuales se cita como ejemplo benceno tolueno y xileno.

10.

Como ésteres aptos para reaccionar de aminoalcoholes de fórmula general III entran en cuenta, particularmente, los halogenuros, indicándose individualmente:

15.

Cloruro de dimetilaminoetilo, cloruro de dietilaminoetilo, cloruro de metiletilaminoetilo, cloruro de beta-dimetilamino-propilo, cloruro de beta-dimetilamino-isopropilo, cloruro de gamma-dimetilamino-propilo, cloruro de delta-dimetilamino-butilo, cloruro de alfa-metil-gamma-dimetilamino-n-amilo, cloruro de beta-(di-n-propilamino)-etilo, cloruro de beta-(metil-isopropil-amino)-etilo, cloruro de beta-(di-n-butilamino)-etilo, cloruro de beta-(di-isobutilamino)-etilo, cloruro de

20.

pirrolidino-etilo, cloruro de piperidinoetilo, cloruro de gamma-

25.

253960



-piperidino-propilo, cloruro de morfolinoetilo, cloruro de beta-(N-metil-piperazino)-etilo, cloruro de beta-(4-acetoxietil-piperazino)-etilo, cloruro de gamma-(4-acetoxietil-piperazino)-propilo, y cloruro de N-metil-piperidil(2)-metilo, así como los bromuros y yoduros correspondientes.

- 5.
- Substancias de partida, apropiadas para la transposición de fórmula general II son por ejemplo el 3-etil-iminodibencilo, 3-n-propil-imino-dibencilo, 3-n-butil-iminodibencilo, 3-isobutil-imino-dibencilo, 3-etil-iminoestilbeno, 3-cloro- y 3-bromo-iminodibencilo e -iminoestilbeno, 3-n-butil-iminoestilbeno. Los derivados del iminodibencilo, antes indicados, son obtenidos, partiendo de iminodibencilo insustituído, mediante N-acilación, transposición con halogenuros de ácido apropiados según Friedel-Crafts, hidrólisis y subsiguiente reducción de los 3-acilcompuestos según Wolff-Kishner, o bien mediante N-acilación, transposición con cloruro de acetilo según Friedel-Crafts, tratamiento con ácido hidronítrico según Schmidt, hidrólisis parcial del 3-acetamido-5-acil-iminodibencilo obtenido, diazotación de los 3-amino-5-acilcompuestos, transposición del halogenuro de diazonio con halogenuros cúpricos según Sandmeyer, y disociación hidrolítica del radical 5-acilo. Los derivados del iminoestilbeno pueden ser obtenidos a base de los 5-acil-iminodibencilderivados correspondientes mediante halogenación en posición 10, por ejemplo con N-bromo-succinimida, disociación de haluro de hidrógeno e hidrólisis, por ejemplo con potasas caústicas en frío.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

- Mediante acumulación de ésteres aptos para reaccionar, particularmente halogenuros o sulfatos de alcoholes alifáticos o aralifáticos, vg. de yoduro de metilo, sulfato de dimetilo, bromuro de etilo, yoduro de etilo, o cloruro de bencilo, se ori-
- 30.

253900



ginan a base de las aminas terciarias de fórmula general I, del modo usual, compuestos de amonio monocuaternarios, a cuyo efecto reacciona el grupo Am.

- Las bases terciarias forman sales que en parte son
5. hidrosolubles, con ácidos inorgánicos u orgánicos, como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metansulfónico, ácido etandisulfónico, ácido acético, ácido cítrico, ácido málico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido benzoico y ácido ftálico.
- 10.

- Los ejemplos siguientes dilucidarán más detenidamente los nuevos compuestos. En ellos las partes significan partes en peso; estos se comportan con respecto a las partes en volumen como el gramo al centímetro cúbico. Las temperaturas están indicadas en grados Celsius.
- 15.

E J E M P L O 1.

- 10 partes de 3-etil-iminodibencilo son disueltas en 50 partes en volumen de benceno absoluto y mezcladas con la solución de la base liberada de 9 partes de clorhidrato de cloruro de pirrolidinoetilo en 150 partes en volumen de benceno absoluto. A ello se deja afluir a gotas bajo agitación a 50° una suspensión de 2,2 partes de amida sódica en tolueno, hirviendo bajo reflujo la mezcla reaccional seguidamente durante 16 horas bajo reflujo. Entonces es enfriada y mezclada con agua.
20. La fase bencénica es separada y sacudida con ácido clorhídrico 2-n; el extracto clorhídrico es alcalinizado con lejía de sosa diluida y extraído mediante éter. La solución etérea es evaporada y el residuo es destilado al alto vacío, a cuyo efecto se pasa el 3-etil-5-(beta-pirrolidino-etil)-iminodibencilo a 0,005 mm de presión a 164°. Mediante tratamiento con solución de áci-
- 25.
- 30.



253960

do clorhídrico etérea es obtenido el clorhidrato de dicha base que funde después de su recristalización de acetona/éter a 156-158°.

5. El mismo compuesto es obtenido, si el 3-etil-imino-dibencilo es transpuesto, en vez de con cloruro de pirrolidinoetilo, en presencia de amida sódica con bromuro de pirrolidinoetilo en presencia de amida de litio.

10. Se obtiene de manera análoga con empleo de la base liberada de 8 partes de clorhidrato de cloruro de dimetilaminoetilo, el 3-etil-5-(beta-dimetilamino-etil)-iminodibencilo del punto de ebullición_{0,005} 145-147°, y con empleo de 9 partes de cloruro de gamma-(N-metil-piperazino)-propilo, el 3-etil-5-[gamma-(N'-metil-piperazino)-propil]-iminodibencilo del punto de ebullición_{0,004} 183-184°, cuyo diclorhidrato funde bajo descomposición a 236-240°.

15. Igualmente de modo análogo se obtiene, partiendo de 10,7 partes de 3-n-propil-iminodibencilo y de la base liberada de 8,5 partes de clorhidrato de cloruro de gamma-dimetilamino-propilo, el 3-n-propil-5-(gamma-dimetilamino-propil)-iminodibencilo del punto de ebullición_{0,001} 142-144°, así como partiendo de 9,9 partes de 3-etil-iminoestilbena y de la base liberada de 8,5 partes de clorhidrato de cloruro de gamma-dimetilamino-propilo, el 3-etil-5-(gamma-dimetilamino-propil)-iminoestilbena del punto de ebullición_{0,004} 152°.

25. E J E M P L O 2.

22,9 partes de 3-cloro-iminodibencilo son disueltas en 300 partes en volumen de xileno, siendo adicionadas bajo agitación en una atmósfera de nitrógeno 4 partes de amida sódica, pulverizadas y suspendidas en tolueno. La solución xilé-

253960



- nica se tñe oscura en el acto, pero se vuelve clara otra vez al separar por cristalización la sal sódica. La mezcla reaccional es agitada durante aproximadamente dos horas a 80° hasta que haya quedado terminada la generación de amoníaco.
5. a la sal sódica es adicionada una solución de cloruro de gamma-dimetilamino-propilo en tolueno (liberada con lejía de sosa de 17,4 partes de clorhidrato, es decir un aproximadamente 10% de exceso, recogida en tolueno y secada con sulfato sódico anhidro durante 2 horas y agitada durante 15 horas bajo ebullición al reflujo. El cloruro sódico segregado es separado por filtración y el filtrado es concentrado. El residuo es diluído con éter y por incorporación de ácido clorhídrico seco es precipitado el clorhidrato de 5-(gamma-dimetilaminopropil)-3-cloro-iminodibencilo. Es filtrado por aspiración, purificado por recristalización repetida de acetona, después de lo
10. cual funde a 191,5-192°.
- 15.

- De modo análogo se obtiene con empleo de la base liberada de 17,4 partes de clorhidrato de cloruro de gamma-dietilamino-propilo, el 5-(gamma-dietilaminopropil)-3-cloro-iminodibencilo; y con empleo de la base liberada de 20,5 partes de clorhidrato de cloruro de beta-piperidino-etilo, el 5-(beta-piperidino-etil)-3-cloro-iminodibencilo. Por otra parte, se obtiene, partiendo de 27,4 partes de 3-bromo-iminodibencilo, de modo análogo al ejemplo anterior, el 5-(gamma-dimetilamino-propil)-3-bromo-iminodibencilo.
- 20.
- 25.

E J E M P L O 3.

- 23 partes de 3-cloro-iminodibencilo son disueltas en 190 partes en volumen de xileno, adicionando 4,3 partes de amida sódica (pulverizada y suspendida en tolueno) y agitando en una atmósfera de nitrógeno a 80° durante 3 horas. La
- 30.



27.2950

- solución primero se tinte oscura, pero se aclara tan pronto que la sal sódica comienza a cristalizarse. La solución de cloruro de morfolinoetilo (a base de 20,5 partes de clorhidrato liberado con lejía de sosa diluída y recogido en benceno) es
5. adicionada a la sal sódica. Seguidamente la mezcla reaccional es calentada al reflujo bajo continua agitación durante 16 horas. Después de la concentración y del enfriamiento, el cloruro sódico segregado es separado por filtración y lavado con éter absoluto. En la solución se incorpora en frío ácido clorhídrico gaseoso seco. El clorhidrato del 3-cloro-5-(beta-morfolino-etil)-iminodibencilo es filtrado por aspiración y recrystalizado de alcohol. Funde a 242° .
- 10.

E J E M P L O 4.

- 23 partes de 3-cloro-iminodibencilo son disueltas en
15. 190 partes en volumen de xileno; se adiciona 4,3 partes de amida sódica (pulverizada y suspendida en tolueno) y se agita durante 3 horas en una atmósfera de nitrógeno a 80° . Seguidamente el cloruro de dimetilaminopropilo (liberado de 18 partes de clorhidrato del cloruro de dimetilamino-isopropilo con lejía de sosa diluída y recogido en benceno; siendo la solución bencénica secada durante 2 horas con sulfato sódico anhidro)
20. es adicionado y hervida la mezcla reaccional durante 16 horas al reflujo. El cloruro sódico segregado es separado por filtración, lavado posteriormente con éter absoluto, y del filtrado es precipitado mediante introducción de ácido clorhídrico seco el clorhidrato del 3-cloro-5-(beta-dimetilamino-x-metil-etil)-iminodibencilo así formado. Es recrystalizado de mucha acetona y funde puro a 247° .
- 25.

E J E M P L O 5.

30. 23 partes de 3-cloro-iminodibencilo y 15 partes de

253960



1-cloro-3-bromo-propano son disueltas en 200 partes en volumen de benceno absoluto. 4,3 partes de amida sódica son pulverizadas en tolueno, y la suspensión obtenida es adicionada lentamente a gotas a 50° bajo agitación, después de lo cual se agita ulteriormente durante 15 horas a 50-60°. La mezcla reaccional obtenida es vertida en agua, la capa bencénica es separada y secada con sulfato sódico. Después de la concentración se obtiene el 3-cloro-5-(gamma-cloro-propil)-iminodibencilo como aceite oscuro que puede ser directamente elaborado ulteriormente.

23 partes del producto antes obtenido son disueltas en 150 partes en volumen de metiletilcetona y agitadas después de la adición de 10 partes de yoduro sódico y 13 partes de N-metil-piperazina durante 16 horas bajo ebullición al reflujo. La mezcla reaccional es concentrada, el residuo es recogido en éter y las porciones básicas son extraídas mediante ácido clorhídrico diluído de la solución etérea. Los extractos ácidos son alcalinizados y la base segregada es recogida en éter. Después de secada y concentrada, la solución, el 3-cloro-5-[gamma-(N'-metil-piperazino)-propil]-iminodibencilo deseado es obtenido como aceite.

De modo análogo es obtenido por ejemplo con empleo de N-hidroxietil-piperazina, en lugar de N-metil-piperazina, el 3-cloro-5-[gamma-(N'-hidroxietil-piperazino)-propil]-iminodibencilo.

E J E M P L O 6.

23 partes de 3-cloro-iminodibencilo son disueltas en 150 partes en volumen de xileno absoluto, después de lo cual es adicionada una suspensión de 4,3 partes de amida sódica pulverizada en tolueno. La mezcla es agitada y calentada a 90°,



253960

a cuyo efecto escapa amoníaco y se forma la sal sódica. La suspensión de la misma que se ha originado, seguidamente, es mezclada con cloruro de beta- \sqrt{N} -metil-piperidil-(2)7-etilo (liberado de 22 partes del clorhidrato y recogido en tolueno)

5. y hervida durante 16 horas bajo reflujo. Después del enfriamiento el cloruro sódico segregado es separado, la solución es concentrada y el aceite es destilado a 0,1 mm de presión. El 3-cloro-5- $\sqrt{\beta}$ -N'-metil-piperidil-(2')-etil7-iminodibencilo se pasa a 195°.

10. E J E M P L O 7.

23 partes de 3-cloro-iminoestilbeno en 250 partes en volumen de xileno absoluto son pulverizadas y suspendidas con 4,3 partes de amida sódica en tolueno y hervidas durante 3 horas bajo reflujo. Seguidamente el cloruro de gamma-dimetil-

15. lamino-propilo (liberado de 18 partes del clorhidrato y recogido en xileno) es adicionado y el conjunto es ulteriormente calentado a ebullición durante 20 horas bajo agitación. La mezcla reaccional obtenida es evaporada a sequedad y del residuo

20. mezclado con éter son extraídas las porciones básicas mediante ácido clorhídrico diluído. Los extractos ácidos son alcalinizados y la base libre es recogida en éter. Después del secado y la concentración de la solución etérea se obtiene el 3-cloro-5-(gamma-dimetilamino-propil)-iminoestilbeno deseado que recristalizado de éter de petróleo funde a 53°.

25. 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.
- 30.



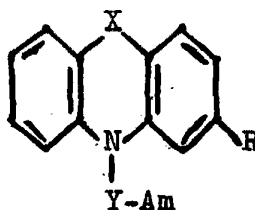
253960

N O T A

Descrito el objeto de la invención se declaran nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridades suizas núms. 67 046 del 6 de Diciembre de 1958, 67 049 del 6 de Diciembre de 1958 y 68 201 del 12 de Enero de 1959, existiendo en ellas unidad de invención:

5.

1. Procedimiento para la preparación de nuevos compuestos N-heterocíclicos, caracterizado porque se prepara compuestos de fórmula general



I

en laque significan

10.

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

Y un radical alquileo con 2-6 átomos de carbono, de ellos 2-4 en la cadena directa entre N y Am,

Am un grupo dialkilamino de bajo peso molecular, y

15.

R un radical alkilo con 2-4 átomos de carbono, un átomo de cloro o de bromo,

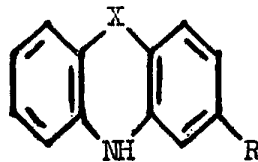
a cuyo efecto uno de ambos radicales alkilo de Am puede estar enlazado directamente con el radical alquileo Y, o ambos radicales alkilo entre sí directamente, o por un átomo de oxígeno, un grupo alquilimino, hidroxialquilimino, o alcanciloxialki-

20.

25 3960



limino, así como en caso deseado, sus sales o compuestos de amonio cuaternarios, transponiendo un 3-alkil- o bien 3-halógeno-iminodibencilo o 3-alkil- o bien 3-halógeno-iminoestilbeno de fórmula general



II

5. en presencia de un medio de condensación con un éster apto para reaccionar de un alcohol amínico de fórmula general



III

y transformando la base terciaria, así obtenida, en caso deseado, en sus sales con ácidos inorgánicos u orgánicos, o mediante acumulación de un éster apto para reaccionar de un alcohol

10. alifático o aralifático, en un compuesto de amonio cuaternario.

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

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 12 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

15.

Madrid, a 5 de Diciembre de 1959.

J.R. GEIGY, A.G.

p. a. JAIME ISERN MICALLES
P.F.

tr:jpt

R/rm.