



253961

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).

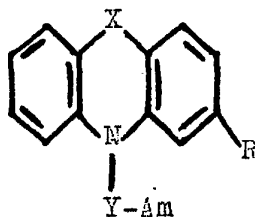
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

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

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

153834



I

en la que significan

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

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

5.

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,

a cuyo efecto ambos radicales alkilo pueden estar enlazados entre sí directamente, o por un átomo de oxígeno, un grupo alkilimino, hidroxialkilimino o alcenoiloxialkilimino, presentan valiosas propiedades farmacológicas, particularmente

10.

eficacia antialérgica, sedante, espasmolítica, serotoninantagónica, antiemética y adrenolítica; impiden por ejemplo la

15.

secreción salival provocada por la pilocarpina. Las materias indicadas entran en consideración entre otro con administración peroral y, eventualmente, también subcutánea para el tratamiento de ciertas formas de enfermedades mentales, particularmente depresiones de ánimo, para el tratamiento de la rinitis

20.

alérgica, así como para elevar a la potencia el efecto de otras materias medicinales, particularmente de los narcóticos.

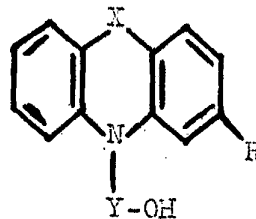
Las sales de amonio cuaternarias que se derivan de las bases terciarias antes definidas, producen efecto de Ganglioplegics.

25.

253961

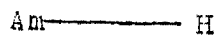


Para la preparación de los compuestos de fórmula general I se transpone un éster apto para reaccionar de un compuesto de fórmula general



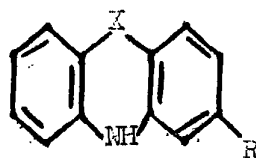
II

5. en la que R, X, e Y tienen el significado antes indicado, particularmente un halogenuro, con una amina secundaria de fórmula general



III

10. a cuyo efecto R, X, Y y Am tienen el significado antes indicado. La transposición puede tener lugar, por ejemplo, a temperatura moderadamente alta de por ejemplo 80 - 120° en un disolvente inerte, como vg. un alcohol o una alcanona de bajo peso molecular, a cuyo efecto es utilizado, convenientemente, un exceso de la amina a transponer como fijador de ácido. Según el punto de ebullición de la amina utilizada y del disolvente, así como la temperatura reaccional requerida,
15. ha de llevarse a cabo la transposición, eventualmente, en vaso cerrado. Se llega a ésteres aptos para reaccionar de compuestos de la fórmula general II, por ejemplo, por transposición de compuestos de metal alcalino de compuestos de iminodibencilo, o bien de iminoestilbeno, de fórmula general



IV

253961



- con óxidos de alquileo y transposición de los hidroalquil-  
derivados obtenidos con halogenuros de ácidos inorgánicos,  
cloruro de ácido metansulfónico o cloruros de ácido arilsul-  
fónico, obteniéndose al efecto 5-halogenoalkiliminodibenci-  
5. los, 5-metansulfoniloxi-iminodibencilos, 5-arilsulfoniloxi-  
alkil-iminodibencilos, o bien los correspondientes derivados  
del iminoestilbeno. Estos pueden ser transpuestos por ejem-  
plo con dimetilamina, metiletilamina, dietilamina, pirroli-  
dina, piperidina, morfolina, N-metil-piperazina, N-hidroxi-  
10. etil-piperazina, o N-acetoxietil-piperazina.

- Los iminodibencilos antes citados de fórmula general  
IV son obtenidos a base del iminodibencilo insustituído me-  
diante N-acilación, transposición con halogenuros de ácidos  
apropiados según Friedel-Crafts, hidrólisis y subsiguiente  
15. 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 se-  
gún Schmidt, hidrólisis parcial del 3-acetamido-5-acil-im-  
nodibencilo obtenido, diazotación de los 3-amino-5-acilcompues-  
20. tos, transposición de los halogenuros de diazonio con haloge-  
nuros de cobre (I) según Sandmeyer y disociación hidrolítica  
del radical 5-acilo. Los derivados de iminoestilbeno pueden  
ser obtenidos a base de los correspondientes 5-acil-iminodi-  
bencilderivados por halogenación en posición 10, por ejemplo  
25. con N-bromo-succinimida, disociación de haluro de hidrógeno  
e hidrólisis, por ejemplo con álcalis cáusticos en frío.

- Mediante acumulación de ésteres aptos para reaccio-  
nar particularmente halogenuros o sulfatos de alcoholes ali-  
fáticos o aralifáticos, vg. de yoduro de metilo, sulfato de  
30. dimetilo, bromuro de etilo, yoduro de etilo o cloruro de ben-



2539

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

5. 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, las bases terciarias forman sales que en parte son hidrosolubles.
- 10.

El ejemplo siguiente dilucidará más detenidamente la preparación de los nuevos compuestos. En él, las partes significan partes en peso; éstos se comportan con respecto a las partes en volumen como el gramo al centímetro cúbico.

15. Las temperaturas están indicadas en grados Celsius.

E J E M P L O.

- Una solución de 15 partes de 3-etil-5-(beta-cloroetil)-iminodibencilo en 100 partes en volumen de benceno absoluto es mezclada con 8 partes de pirrolidina y hervida al reflujo durante 12 horas. Después del enfriamiento el conjunto es sacudido con ácido clorhídrico 2-n; el extracto clorhídrico es alcalinizado con lejía de sosa diluída y extraído con éter. La solución etérea es evaporada y el residuo es destilado al alto vacío, a cuyo efecto pasa el 3-etil-5-(beta-pirrolidino-etil)-iminodibencilo bajo 0,005 mm de presión a 164°. Mediante tratamiento con solución etérea de ácido clorhídrico se obtiene el clorhidrato de la base indicada que funde después de recristalización de acetona/éter a 156-158°.
- 20.
- 25.

De modo análogo puede ser preparado:

30. 3-etil-(beta-dimetilamino-etil)-iminodibencilo, punto de ebullición<sub>0,005</sub> 145-147°;

253961



- 3-etil-5- $\gamma$ -(N'-metil-piperazino)-propil- $\gamma$ -iminodibencilo,  
punto de ebullición 0,004 133-134°;
- 3-n-propil-5-( $\gamma$ -dimetilamino-propil)-iminodibencilo,  
punto de ebullición 0,001 142-144°;
5. 3-etil-5-( $\gamma$ -dimetilamino-propil)-iminoestilbeno, punto  
de ebullición 0,004 152°;
- clorhidrato del 3-cloro-5-( $\gamma$ -dimetilamino-propil)-imino-  
dibencilo, punto de fusión 191,5 - 192°;
- 3-cloro-5-( $\gamma$ -diethylamino-propil)-iminodibencilo;
10. 3-cloro-5-(beta-piperidino-etil)-iminodibencilo;
- 3-bromo-5-( $\gamma$ -dimetilamino-propil)-iminodibencilo;
- clorhidrato de 3-cloro-5-(beta-morfolino-etil)-iminodiben-  
cilo, punto de fusión 242°;
- clorhidrato de 3-cloro-5-(beta-dimetilamino-x-metil-etil)-  
iminodibencilo, punto de fusión 247°;
15. 3-cloro-5- $\gamma$ -(N'-metil-piperazino)-propil- $\gamma$ -iminodibencilo;
- 3-cloro-5- $\gamma$ -(N'-hidroxi-etil-piperazino)-propil- $\gamma$ -iminodi-  
bencilo;
- 3-cloro-5-( $\gamma$ -dimetilamino-propil)-iminoestilbeno, punto  
de fusión 53°.
- 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 al-  
cenzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues,  
realizarse con los medios y aparatos más adecuados, por que-  
dar todo ello comprendido dentro del espíritu de las reivin-  
dicaciones.

25.

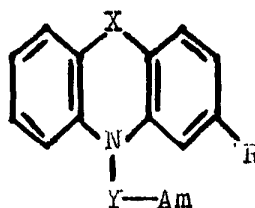


253961

NOTA

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 5. unidad de invención.

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



I

en la que significan

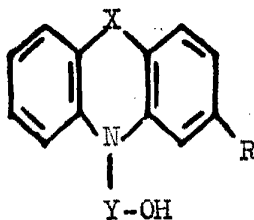
- 10. X el grupo etileno o vinileno  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ , o bien  $-\text{CH}=\text{CH}-$
- Y un radical alquileno con 2 - 6 átomos de carbono, de ellos 2-4 en la cadena directa entre N y Am,
- Am un grupo dialkilamino de bajo peso molecular, y
- R un radical alkilo con 2-4 átomos de carbono, un átomo de cloro o de bromo,

- 15. a cuyo efecto ambos radicales alkilo pueden estar enlazados entre sí directamente, o por un átomo de oxígeno, un grupo alkilimino, hidroxialkilimino, o alcanoiloxialkilimino, así como, en caso deseado, sus sales o compuestos de amonio cuaternarios, transponiendo un éster apto para reaccionar de un com-
- 20.



puesto de fórmula general

253961



II

con una amina secundaria de fórmula general



III

a cuyo efecto R, X, Y y Am tienen el significado antes indicado,

5. y porque se transforma 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 alifático o aralifático, en un compuesto de amonio cuaternario.

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

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 8 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 7 de Diciembre de 1959.

J.R. GEIGY, A.G.

P. a. **JAI ME IBERN MIRALLES**  
F.P.