

254815



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).

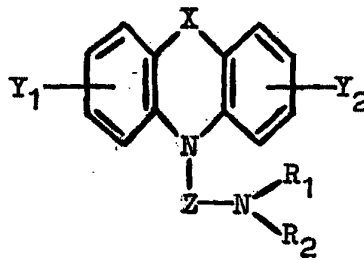
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

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

5. Se ha encontrado sorprendentemente que los N-derivados de 10,11-dihidro-5-dibenzo[b,f]azepinas y de 5-dibenzo[b,f]azepinas que a continuación son denotados como derivados del iminodibencilo e iminoestilbeno y que corresponden a la fórmula general

254815



I

en la que significan

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

5. Y_1 hidrógeno, un átomo de halógeno, o un radical alkilo de bajo peso molecular,

Y_2 hidrógeno, un átomo de halógeno, o un radical alkilo de bajo peso molecular,

10. Z un radical alquileo con 2 a 6 átomos de carbono, de los cuales 2-4 en la cadena directa entre los dos átomos de nitrógeno,

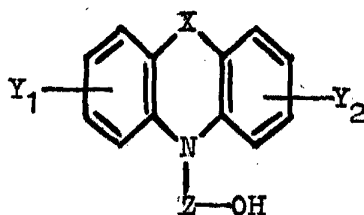
R_1 un radical cicloalkilo, y

R_2 hidrógeno, o un radical alkilo de bajo peso molecular,

15. presentan valiosas propiedades farmacológicas, particularmente eficacia antialérgica, anticonvulsiva y sedante, y que entran en consideración, entre otro, para el tratamiento de ciertas formas de enfermedades mentales, así como para elevar a la potencia el efecto de otros medicamentos, particularmente de los narcóticos.

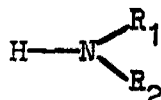
20. Sales de amonio cuaternarias que se derivan de las bases terciarias antes definidas surten efecto como Ganglioplegica.

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



II

particularmente un halogenuro, con una amina primaria o secundaria de fórmula general



III

- en la que X, Y₁, Y₂, Z, R₁ y R₂ tienen el significado antes indicado. La transposición puede tener lugar, por ejemplo a temperatura moderadamente alta de vg 80-120° en un disolvente inerte, como por ejemplo un alcohol o una alcanona de bajo peso molecular, siendo utilizado al efecto convenientemente un exceso de la amina a transponer como medio fijador de ácidos. Según el punto de ebullición de la amina utilizada y del disolvente, así como la temperatura reaccional necesaria, ha de llevarse a cabo la transposición, eventualmente, en recipiente cerrado. Se llega a ésteres aptos para reaccionar de compuestos de fórmula general II, por ejemplo, mediante transposición de compuestos de metal alcalino de iminodibencilo o iminoestilbeno, eventualmente substituído de modo correspondiente al significado de Y₁ e Y₂, con óxidos de alquileo, y transposición de los derivados de hidroxialkilo obtenidos con halogenuros de ácidos inorgánicos, cloruro de ácido metansulfónico, o cloruros de ácido
- 5.
- 10.
- 15.

254815

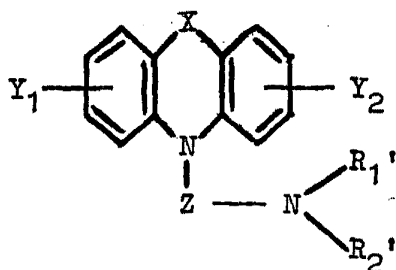


- arilsulfónico, obteniéndose al efecto 5-halogenoalkil-imino dibencilos, 5-metansulfoniloxialkil-, 5-arilsulfoniloxialkil-iminodibencilos, o bien los correspondientes derivados de iminoestilbeno. Pero se puede llegar a tales compuestos
5. también en una fase, mediante transposición de compuestos de metal alcalino de iminodibencilo o iminoestilbeno, eventualmente substituído, con dihalogenalcenos no geminados, particularmente aquellos con dos distintos átomos de halógeno, como 1-cloro-3-bromo-propano, o con halogenoalkilésteres arilsulfónicos.
10. Iminodibencilos e iminoestilbenos substituídos de acuerdo con la significación de Y_1 e Y_2 , que aparecen más adelante, juntamente con iminodibencilo e iminoestilbeno insubstituído, como materias de partida de fórmula general VI, son por ejemplo el 3-etil-iminodibencilo,
15. 3-n-propil-iminodibencilo, 3-n-butil-iminodibencilo, 3-cloro-iminodibencilo, 3-bromo-iminodibencilo, 3,7-dicloro-iminodibencilo, 3,7-dimetil-iminodibencilo, 2,8-dimetil-iminodibencilo, 3-etil-iminoestilbeno, 3-n-butil-iminoestilbeno, 3-cloro-iminoestilbeno, 3-bromo-iminoestilbeno, 3,7-dicloro-
20. iminoestilbeno, y 3,7-dimetil-iminoestilbeno. Iminodibencilos e iminoestilbenos 3,7- y 2,8-disubstituídos son conocidos. Se obtienen los 3-monoalkil-iminodibencilos antes mencionados a base del iminodibencilo insubstituído mediante N-acilación, particularmente N-acetilación, transposición
25. con apropiados halogenuros de ácidos según Friedel-Crafts, hidrólisis, es decir disociación del radical 5-acilo, y subsiguiente reducción de los 3-acilcompuestos según Wolff-Kishner. Mediante tratamiento del 3,5-diacetil-iminodibencilo que en esta sucesión reaccional se presenta como producto
30. intermedio, con ácido hidronítrico según Schmidt es



- obtenido el 3-acetamida-5-acetil-iminodibencilo y de éste mediante hidrólisis parcial, diazotación del 3-amino-5-acetil-iminodibencilo y reacciones según Sandmeyer 3-halógeno-iminodibencilos. Los derivados de iminoestilbeno sustituidos pueden ser obtenidos a base de los derivados de iminodibencilo correspondientes por N-acilación renovada, halogenación en posición 10, vg con N-bromo-succinimida, disociación de haluro de hidrógeno e hidrólisis, por ejemplo con potasas cáusticas en frío.
- 5.
10. Los ésteres aptos para reaccionar de compuestos de fórmula general II pueden ser transpuestos por ejemplo con ciclopentilamina, N-metil-ciclopentilamina, N-etil-ciclopentilamina, N-n-propil-ciclopentilamina, N-isopropil-ciclopentilamina, ciclohexilamina, N-metil-ciclohexilamina, N-etil-ciclohexilamina, N-n-propil-ciclohexilamina, o N-isopropil-ciclohexilamina.
- 15.

Según un procedimiento ulterior se obtienen compuestos de fórmula general I, tratando un compuesto de fórmula general



IV

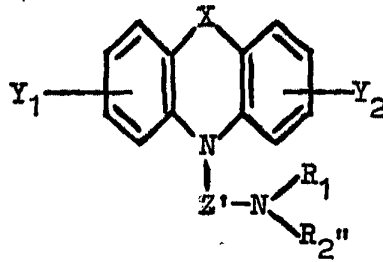
20. en la que uno de los símbolos R_1' y R_2' significan hidrógeno y el otro un radical de acuerdo con la definición para

2548 15



- R_1 o bien R_2 y X , Y_1 , Y_2 y Z tienen la significación antes indicada, con un medio de alquilación de bajo peso molecular, o bien con un medio de cicloalkilación. Se obtienen materias de partida de fórmula general IV, por
5. ejemplo, si se transpone de modo análogo al procedimiento precedente, en lugar de una amina secundaria de fórmula general III, una cicloalkilamina, o de una monoalkilamina de bajo peso molecular, con un éster apto para reaccionar de
10. un compuesto de fórmula general II; además por ejemplo, mediante hidrogenación de un 3-alkil-5-cianoalkil-iminodibencilo, o bien -iminoestilbeno, eventualmente substituído, en presencia de una cicloalcanona o alcanona de bajo peso molecular. Como medios de alquilación de bajo peso molecular entran en consideración por ejemplo sulfato de dimetilo,
15. sulfato de dietilo, yoduro de metilo, yoduro de etilo, bromuro de etilo, bromuro de n-propilo y metiléster p-toluen-sulfónico en presencia de fijadores de ácidos, como vg carbonato sódico o potásico, y un disolvente orgánico inerte y, además, por ejemplo, formaldehido en presencia de ácido fórmico.
20. Como medios de cicloalkilación se indican bromuro de ciclopentilo y bromuro de ciclohexilo.

Según un tercer procedimiento se puede preparar compuestos de fórmula general I, tratando compuestos de fórmula general



V

en la que

Z' y R_2'' significan radicales que coinciden con los radicales Z y R_2 antes definidos hasta a, por lo menos, un grupo carbonilo, enlazado por los menos en uno de ellos a un átomo de nitrógeno, en vez de un grupo metileno, y

5.

X , Y_1 , Y_2 y R_1 tienen el significado antes indicado, con un hidruro-metal térreo-metal alcalino, particularmente con hidruro de aluminio-litio. Este procedimiento es de im

10.

portancia, particularmente para la preparación de 5- α -(N-alkil-cicloalkilaminometil)-alkil- γ -iminodibencilos, o bien -iminoestilbenos, eventualmente substituídos, porque estos compuestos pueden ser obtenidos, con arreglo a otros procedimientos, en parte sólo juntamente con los 5- β -(N-

15.

-alkil-cicloalkilamina)-alkil- γ -iminodibencilos, o bien -iminoestilbenos, eventualmente substituídos, isómeros, que se originan por transmutación. Los 5- α -(N-alkil-N-cicloalkilcarbamil)-alkil- γ -iminodibencilos, o bien -iminoestilbenos, eventualmente substituídos, que se necesitan para la

20

preparación de los compuestos antes mencionados son obtenidos por ejemplo en la transposición de compuestos de metal alcalino de iminodibencilos o bien iminoestilbenos, even-

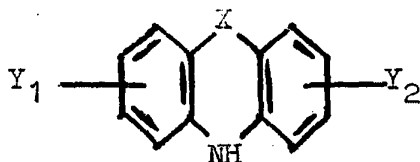


254815

- tualmente substituídos con N-alkil-cicloalkilemidas del ácido alfa-bromo-alcancarboxílico de bajo peso molecular. Ulteriores materias de partida de fórmula general V son por ejemplo los 5-(N-alkil-cicloalkilemino-alcenoil)-iminodibencilos e -iminoestilbenos, eventualmente substituídos. Son obtenibles, por ejemplo mediante transposición de compuestos de metal alcalino de iminodibencilos o de iminoestilbenos, eventualmente substituídos, con halogenuros de ácido halógeno-alcancarboxílico, y transposición ulterior de los compuestos de 5-halogenoalcenoilo obtenidos con aminas apropiadas de fórmula general III.
- 5.
- 10.

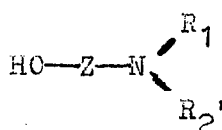
Según un procedimiento ulterior se obtienen compuestos de fórmula general I, en la que R_2 está materializada por un radical alkilo de bajo peso molecular, transponiendo un iminodibencilo o iminoestilbeno, eventualmente substituídos de fórmula general

15.



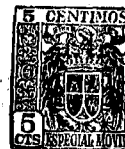
VI

en presencia de un medio de condensación con un éster apto para reaccionar de un aminoalcohol de fórmula general



VII

en la que



254815

R_2' significa un radical alkilo de bajo peso molecular, y X, Y_1 , Y_2 , Z y R_1 tienen el significado antes indicado.

Como medios de condensación son particularmente apropiadas la amida de sodio, amida de litio, amida de potasio, sodio o potasio, litio de butilo, litio de fenilo o hidruro de litio. La transposición puede ser llevada a cabo en presencia o ausencia de un disolvente orgánico inerte, indicándose como ejemplos benceno, tolueno y xilenos.

5.

Materias de partida de fórmula general VI ya han si

10.

do indicadas antes en conexión con la preparación de ésteres aptos para reacción de compuestos de fórmula general III.

Como ésteres aptos para reaccionar de aminoalcoholes de fórmula general VII entran en cuenta, particularmente, los halogenuros, citándose individualmente: cloruro de N-metil-ciclopentil-aminoetilo, cloruro de N-etil-ciclopentilaminoetilo, cloruro de N-n-propil-ciclopentilaminoetilo, cloruro de N-isopropil-ciclopentilaminoetilo, cloruro de gamma-(N-metil-ciclopentilamino)-propilo, cloruro de gamma-

15.

-(N-etil-ciclopentilamino)-propilo, cloruro de gamma-(N-n-propil-ciclopentilamino)-propilo, cloruro de delta-(N-metil-ciclopentilamino)-butilo, cloruro de N-metil-ciclohexil amino-etilo, cloruro de N-etil-ciclohexilaminoetilo, cloruro de gamma-(N-metil-ciclohexilamino)-propilo, cloruro de gamma-(N-etil-ciclohexilamino)-propilo, cloruro de delta-

20.

25.

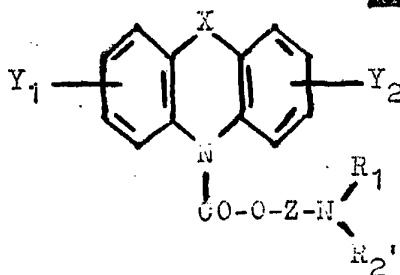
-(N-metil-ciclohexilamino)-butilo, así como los correspondientes bromuros y yoduros.

Finalmente se pueden preparar los nuevos compuestos N-heterocíclicos de fórmula general I con un radical alkilo de bajo peso molecular como R_2 , también, calentando un compuesto de fórmula general

30.



254815



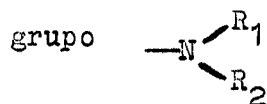
VIII

en la que X, Y₁, Y₂, Z, R₁ y R₂' tienen la significación antes indicada, hasta la disociación de un mol de dióxido de carbono. Los compuestos de fórmula general VIII a su vez son obtenibles, por su parte, por ejemplo, haciendo

5. reaccionar fosgeno con compuestos de fórmula general VI y mediante transposición de los 5-clorocarbonil-iminodibencilos, o bien-iminoestilbenos formados, eventualmente substituídos, con aminalcoholes de fórmula general VII.

10. Mediante transposición de ésteres aptos para reaccionar, particularmente halogenuros o sulfatos de alcoholes alifáticos o aralifáticos, por ejemplo de yoduro de metilo, sulfato de dimetilo, bromuro de etilo, yoduro de etilo, o cloruro de bencilo con las aminas terciarias que recaen bajo la fórmula general I se originan de modo usual compues-

15. tos de amonio monocuaternarios, a cuyo efecto reacciona el



- Las bases terciarias forman sales que en parte son 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 fumérico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido benzoico, y ácido itálico.
- 20.

254815



5. El ejemplo siguiente dilucidará más detenidamente la preparación de los nuevos compuestos. En el mismo, las partes significan partes en peso; éstas 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

10. 27,2 partes de 5-(gamma-cloropropil)-iminodibencilo son disueltas en 200 partes en volumen de butanona y hervidas después de la adición de 14 partes de yoduro de sodio con 21 partes de N-metilciclopentilamina durante 16 horas bajo reflujo. Se separa por destilación la butanona, se mezcla el residuo con agua y se extrae a fondo con éter. A la solución etérea se substraen las porciones básicas mediante triple sacudida con ácido clorhídrico 2-n. Los extractos acuosos claros son alcalinizados y el aceite segregado es separado mediante éter. Después de secada y evaporada la solución etérea, es destilado el residuo, a cuyo efecto se pasa el 5- $\sqrt{\text{gamma-(N-metil-ciclopentilamino)-propil}}$ -iminodibencilo bajo 0,02 mm de presión a 173-175°.

Por adición de ácido clorhídrico alcohólico es obtenido el clorhidrato cristalizado; punto de fusión: 185-187°.

25. De modo análogo se obtiene con empleo de 30,6 partes de 3-cloro-5-(gamma-cloropropil)-iminodibencilo, de 34,1 partes de 3,7-dicloro-5-(gamma-cloro-propil)-iminodibencilo, de 30,0 partes de 3,7-dimetil-5-(gamma-cloro)-iminodibencilo, o de 27,0 partes de 5-(gamma-cloro-propil)-iminoestilbeno el 3-cloro-5- $\sqrt{\text{gamma-(N-metil-ciclopentilamino)-propil}}$ -iminodibencilo; 3,7-dicloro-5- $\sqrt{\text{gamma-(N-metil-ciclopentilamino)-propil}}$ -iminodibencilo; 3,7-dimetil-5- $\sqrt{\text{gamma-(N-me}}$

30.



til-ciclopentilamino)-propil]-iminodibencilo, o bien 5- γ ma-(N-metil-ciclopentilamino)-propil]-iminoestilbeno.

Por otra parte se obtiene, igualmente de modo análogo, con empleo de 23 partes de N-metil-ciclohexilamina el

5. 5- γ ma-(N-metil-ciclohexilamino)-propil]-iminodibencilo.

Con transposición de 23 partes de N-etil-ciclopentilamina con 27,2 partes de 5-(γ -cloro-propil)-iminodibencilo, o 27,0 partes de 5-(γ -cloro-propil-iminoestilbeno se origina el 5- γ ma-(N-etil-ciclopentilamino)-propil]-iminodi-

10. bencilo, o bien el 5- γ ma-(N-etil-ciclopentilamino)-propil]-iminoestilbeno.

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 en la descripción 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.

15.

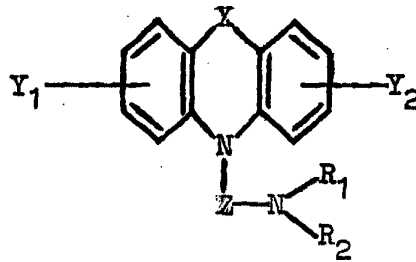
254815



NOTA

Descrito el invento, se declaran nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad suiza nº, 68 140, del 9 de enero de 1.959 :

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



I

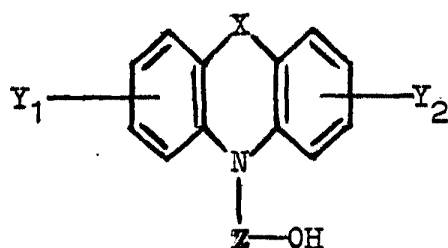
en la que significan

- X el grupo etileno, o vinileno, $-CH_2-CH_2-$, o bien $-CH=CH-$,
- 10. Y₁ hidrógeno, un átomo de halógeno, o un radical alquilo de bajo peso molecular,
- Y₂ hidrógeno, un átomo de hidrógeno, o un radical alquilo de bajo peso molecular,
- Z un radical alquileo con 2-6 átomos de carbono, de los cuales 2-4 en la cadena más corta entre ambos átomos
- 15. de nitrógeno,
- R₁ un radical cicloalquilo, y
- R₂ hidrógeno, o un radical alquilo de bajo peso molecular,



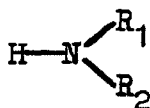
254815

así como, en caso deseado, de sus sales o compuestos de amonio cuaternarios, caracterizado porque se transpone un éster apto para reaccionar de un compuesto de fórmula general



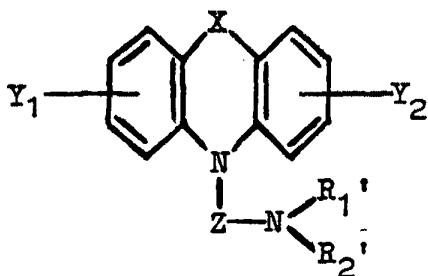
II

con una amina primaria o secundaria de fórmula general



III

5. transformando la base así obtenida, en caso deseado, en sus sales con ácidos inorgánicos u orgánicos, en tanto que se trate de una base terciaria, en caso deseado, por acumulación de un éster apto para reaccionar de un alcohol alifático o aralifático, en un compuesto de amonio cuaternario.
10. 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se trata un compuesto de fórmula general



IV

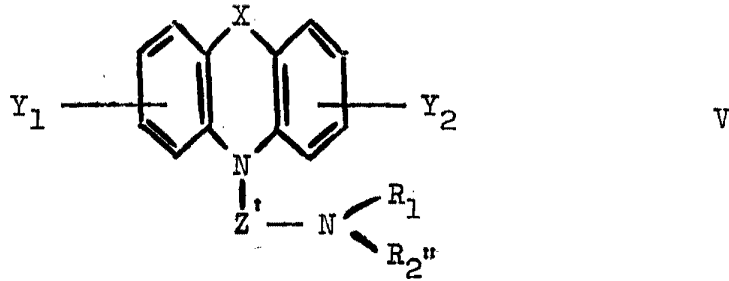


254815

en la que uno de los símbolos R_1' y R_2' significa hidrógeno, y el otro un radical correspondiente a la definición para R_1 o bien R_2 , y X , Y_1 , Y_2 y Z tienen la significación indicada en la reivindicación 1, con un medio de alquilación de bajo peso molecular, o con un medio de cicloalquilación.

5.

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

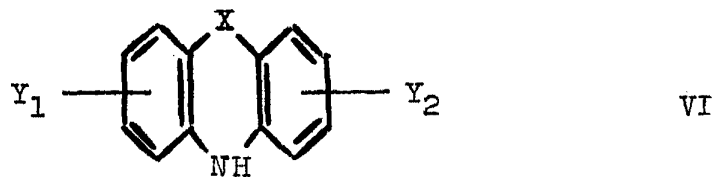


en la que Z' y R_2'' significan radicales que coinciden hasta por lo menos en un grupo carbonilo enlazado por lo menos en uno de ellos a un átomo de nitrógeno, en vez de un grupo metileno, con los radicales Z y R_2 definidos en la reivindicación 1, y X , Y_1 , Y_2 y R_1 tienen el significado indicado en la reivindicación 1, con un hidruro-metal térreo-metal alcalino.

10.

15.

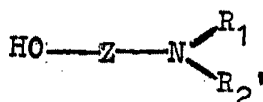
4. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se transpone un iminodibencilo o iminoestilbeno, eventualmente substituído, de fórmula general



254815



en presencia de un medio de condensación con un éster apto para reaccionar de un aminoalcohol de fórmula general

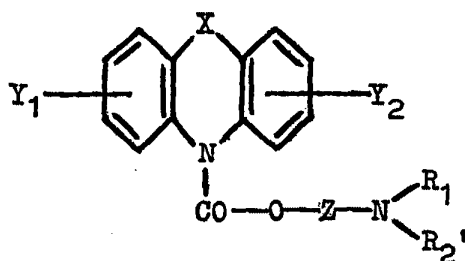


VII

a cuyo efecto R_2' significa un radical alkilo de bajo peso molecular y X, Y_1 , Y_2 , Z y R_1 tienen el significado indicado en la reivindicación 1.

5.

5. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se calienta un compuesto de fórmula general



VIII

en la que X, Y_1 , Y_2 , Z, R_1 y R_2' tienen la significación indicada en la reivindicación 1, o bien en la reivindicación 4, hasta la disociación de un mol de dióxido de carbono.

10.

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

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

15.

Madrid, a 8 de enero de 1.960.

p. a.

tr:jpt
R/.ag.