



259810

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

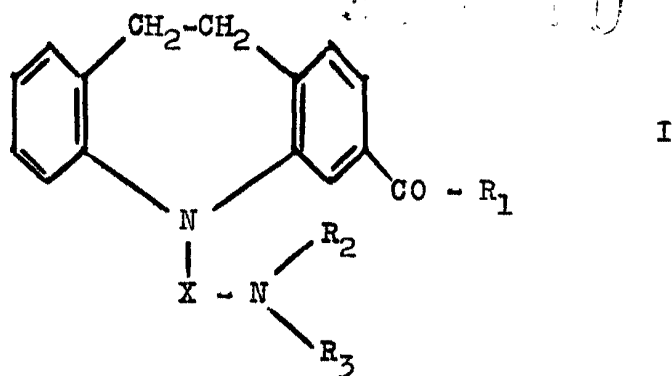
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS COMPUESTOS N-HETEROCICLICOS", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.G. domiciliada en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos compuestos N-heterocíclicos con valiosas propiedades farmacológicas.

Hasta ahora no se habían conocido 3-acil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepinas substituidas en posición 5 por un radical básico. Ahora se ha descubierto que estos compuestos de la fórmula general

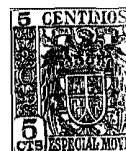


en la que  $R_1$  significa un radical alquilo inferior,  
 $X$  un radical alquileno recto o ramificado con  
 2 a 6 átomos de carbono,  
 $R_2$  un radical alquilo o alquenilo inferior, y  
 $R_3$  un radical alquilo o alquenilo inferior o  
 hidrógeno,

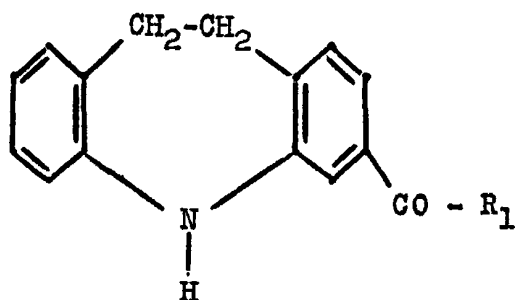
5. pudiendo estar un radical alquilo  $R_2$  unido directamente con  
 el radical alquileno  $X$ , o directamente o por medio de un  
 átomo de oxígeno, un grupo imino, un grupo alquilimino  
 10. inferior, un grupo hidroxialquilimino inferior o un grupo  
 alcanciloxialquilimino inferior con un radical alquilo  $R_3$ ,  
 y las sales de estos compuestos con ácidos inorgánicos u  
 orgánicos poseen valiosas propiedades farmacológicas, en  
 particular actividad antialérgica, espasmolítica y sedativa.

15. Potencian la acción de otros medicamentos, en particular  
 de los narcóticos, y se comportan en forma antagonista  
 respecto a la serotonina. Terapéuticamente entran en con-  
 sideración, entre otras cosas, para el tratamiento de cier-  
 tas formas de enfermedades mentales.

20. Los compuestos anteriormente definidos se prepa-  
 ran haciendo reaccionar 3-acil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]-  
 azepinas de la fórmula general

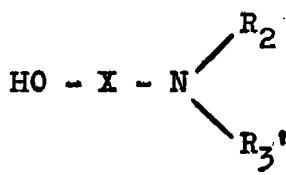


259010



II

5. en la que  $R_1$  tiene el significado indicado antes, o derivados funcionales procedentes de ella respecto al grupo oxo, en presencia de agentes de condensación alcalinos o después de transformación en sus compuestos alcalinometálicos, con ésteres reaccionables de alcoholes de la fórmula general



III

10. en la cual  $R_3'$  significa un radical alquilo, alquenilo o alcancilo inferior y  $R_2$  y  $X$  tienen el significado indicado antes, pudiendo un radical alquilo  $R_2$  estar unido directamente con  $X$  o bien directamente o por medio de un átomo de oxígeno un grupo alquilimino inferior, un grupo alcancilimino inferior o un grupo alcanciloxialquilimino inferior con un radical alquilo  $R_3'$ , y transformando los productos de reacción, siempre que no correspondan ya a la fórmula general I, mediante hidrólisis en compuestos correspondientes a dicha fórmula y convirtiéndoles, en caso deseado, en sus sales con

15. ácidos inorgánicos u orgánicos.

Las materias de partida de la fórmula general II pueden obtenerse, por su parte, mediante condensación, por ejemplo, de 5-acetil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]-azepina



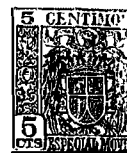
250010

con anhídrido acético o cloruros de alcancilo de bajo peso molecular por medio de cloruro de aluminio y consecutiva eliminación del grupo 5-acetilo por hidrólisis.

5. Como ejemplos de compuestos de la fórmula general II cabe mencionar la 3-acetil-, la 3-propionil-, la 3-butilil-, la 3-isobutilil-, la 3-valeril- y la 3-isovale-  
ril-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina, que en lo que sigue se designarán como 3-alcancil-iminodibencilos.

10. Derivados funcionales de compuestos de la fórmula general II, apropiados como materias de partida, son en particular los cetales cíclicos, como las 3-(alfa,alfa-etilendioxi-alquil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepinas y las cetiminas como las 3-(alfa-fenilimino-alquil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepinas.

15. En calidad de ésteres reaccionables de alcoholes de la fórmula general III entran en consideración principalmente los halogenuros y también los ésteres de ácido arilsulfónico; en detalle cabe mencionar: cloruro de dimetilamino-  
20. etilo, éster dimetilaminoetílico del ácido p-toluolsulfónico, cloruro de dietilaminoetilo, cloruro de metiletilaminoetilo, cloruro beta-dimetilamino-propílico, cloruro beta-dimetilamino-isopropílico, cloruro gamma-dimetilamino-propílico, éster gamma-dimetilaminopropílico del ácido p-toluolsulfónico, cloruro delta-dimetilamino-butílico, cloruro alfa-metil-  
25. gamma-dimetilamino-n-amílico, cloruro beta-(di-n-propilamino)-etílico, cloruro beta-(metil-isopropil-amino)-etílico, cloruro beta-(di-n-butilamino)-etílico, cloruro beta-(di-isobutilamino)-etílico, cloruro gamma-(N-formil-metilamino)-propílico, cloruro gamma-(N-metil-alilamino)-propílico,  
30. cloruro gamma-dialilaminopropílico, cloruro beta-pirroli-



259810

5. dinil-(1)-etílico, cloruro piperidinoetílico, cloruro gamma-piperidino-propílico, cloruro beta-morfolino-etílico, cloruro gamma-[4-metil-piperazinil-(1)]-propílico, cloruro gamma-[4-formil-piperazinil-(1)]-propílico, cloruro beta-[4-acetoxi-etilpiperazinil-(1)]-etílico, cloruro gamma-[4-acetoxietil-piperazinil-(1)]-propílico y cloruro 1-metil-piperidil-(3)-etílico, así como los bromuros y yoduros correspondientes.

10. Como agentes de condensación para la reacción de compuestos de la fórmula general II con ésteres reaccionables de alcoholes de la fórmula general III son particularmente apropiados la amida sódica, la amida lítica, la amida potásica, el sodio, la potasa, butillítio, fenillítio o hidruro lítico. La reacción se efectúa de preferencia en 15. caliente, en presencia o ausencia de un disolvente orgánico inerte como, por ejemplo, benzol, toluol y xilol.

20. Los compuestos de la fórmula general I se combinan con ácidos inorgánicos u orgánicos, como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido metansulfónico, el ácido etandisulfónico, el ácido acético, el ácido cítrico, el ácido málico, el ácido succínico, el ácido fumárico, el ácido maléico, el ácido tartárico, el ácido benzoico y el ácido ftálico, que en parte son acuosolubles.

25. Los ejemplos que se dan a continuación tienen por objeto aclarar la preparación de los nuevos compuestos. En estos ejemplos las partes significan partes en peso y estas se refieren a los volúmenes como los gramos a los centímetros cúbicos. Las temperaturas están registradas en 30. grados Celsius.



259810

EJEMPLO 1.

5. (a) 110 partes de 5-acetil-iminodibencilo (punto de fusión, 95-96°) y 150 partes de cloruro de acetilo, disueltas en 300 volúmenes de sulfuro de carbono, se instilan con agitación en una mezcla de 300 partes de cloruro de aluminio y 600 volúmenes de sulfuro de carbono. A continuación se agita la mezcla reaccional durante 1 hora a temperatura ambiente y luego 16 horas con ebullición y reflujo. Seguidamente se enfria la mezcla y se decanta el sulfuro de carbono que ha quedado. El contenido restante del matraz se vierte

10. cuidadosamente, con agitación, en una mezcla de 600 partes de hielo y 12 volúmenes de ácido clorhídrico concentrado. Se separan por aspiración los cristales que se han precipitado, se lavan a fondo con agua, se seca y se recristaliza. El

15. 3,5-diacetil-imino-dibencilo así obtenido funde a 143-144°.

(b) 27,9 partes de 3,5-diacetil-iminodibencilo se saponifican en lejía potásica alcohólica (28 partes de KOH en 300 volúmenes de alcohol) mediante ebullición en reflujo durante unas 6 horas. Se concentra la solución y

20. se la trata con hielo, tras lo cual cristaliza el producto bruto amarillo. Se lavan con agua los cristales y se les recristaliza en poco alcohol para purificarlos. El 3-acetil-iminodibencilo puro, de color amarillo, funde a 157°; la dinitrofenilhidrazona del mismo, de color rojo muy oscuro,

25. a 240°.

(c) 23,7 partes de 3-acetil-iminodibencilo se disuelven en 250 volúmenes de xilol absoluto y se añaden 0,05 partes de ácido p-toluolsulfónico y 20 volúmenes de etilenglicol. Se calienta la mezcla al reflujo en un separador de agua, reemplazando constantemente la mezcla

30.



259810

agua/etilenglicol separada mediante adición del mismo volumen de etilenglicol. Al cabo de unas 70 horas se extrae el catalizador con lejía de sosa 2-n y la solución xilólica

lavada a neutralidad se seca con sulfato sódico y a conti-

5. nuación se reduce. La substancia que ha cristalizado se

extrae con éter de petróleo en forma continua. En la

destilación del extracto del éter de petróleo se obtiene

el cetal incoloro, 3-(alfa,alfa-etilendioxi-etil)-imino-

dibencilo, en forma prácticamente pura, pero eventualmente

10. se le puede purificar más por recristalización en alcohol.

Funde a 134-136°.

(d) 28,1 partes de cetal y 4,3 partes de amida

sódica pulverizada se mezclan agitando en xilol a 90-100°

hasta que se termina el desprendimiento de amoníaco.

15. A continuación se agrega cloruro de gamma-dimetilamino-

propilo (liberado de 16 partes del clorhidrato y captado

en xilol) y se calienta al reflujo durante 20 horas la

mezcla reaccional. De la solución obtenida se extrae la

base con ácido clorhídrico 2-n. La solución clorhídrica

20. se calienta brevemente hasta ebullición para la descompo-

sición completa del cetal. Se libera de la solución la

base con lejía sódica 5-n y se extrae con éter. Después

de secar con sulfato sódico y evaporar el éter, queda un

aceite amarillo. Con la destilación de este en alto vacío,

25. a 175-176°/0,01 mm, se destila el 3-acetil-5-(gamma-dimetil-

amino-propil)-iminodibencilo. El clorhidrato de éste funde

después de recristalización en acetona a 190 - 191°.

Siguiendo el procedimiento que acaba de descri-

birse y empleando cloruro de gamma-dietilaminopropilo o

30. cloruro de beta-morfolinoetilo en lugar de cloruro de

gamma-dimetilaminopropilo, se obtiene 3-acetil-5-gamma-



253516

dietilaminopropil-iminodibencilo o, respectivamente,  
3-acetil-5-beta-morfolinoetil-iminodibencilo.

E J E M P L O 2.

- A la sal sódica preparada a base de 5 partes
5. de 3-(alfa,alfa-etilendioxipropil)-iminodibencilo en toluol según el Ejemplo 1, d, se añaden 3,1 partes de cloruro de gamma-dimetilaminopropilo en 20 volúmenes de toluol; se calienta la mezcla en reflujo durante 14 horas. Después de enfriar, se añade un exceso de ácido clorhídrico 2-n
10. se separa la solución acuosa y se calienta brevemente en baño de vapor; luego se enfría, se alcaliniza con amoníaco concentrado y se extrae con éter. El extracto etéreo se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. El residuo se destila y se obtiene 5-(gamma-dimetil-
15. amino-propil)-3-propionil-iminodibencilo, de Cp. 0,05 180-184°C.

E J E M P L O 3.

- La sal sódica preparada a base de 7 partes de
20. 3-(alfa,alfa-etilendioxietil)-iminodibencilo según el ejemplo 1, d, se hace reaccionar en toluol con 5,7 partes de cloruro de gamma-hexametilenimino-beta-metilpropilo en 50 volúmenes de toluol; se calienta la mezcla en reflujo durante 12 horas. Luego se añade agua, se separa la fase de toluol, se extrae con ácido clorhídrico 2-n, se alcaliniza la fase acuosa con amoníaco concentrado y se extrae
25. con éter. Se lava con agua la fase etérea, se seca sobre carbonato potásico y se evapora. El residuo se destila y así se obtiene 3-acetil-5-(gamma-hexametilenimino-beta-
30. metilpropil)-iminodibencilo, de Cp. 0,003 211°C. Por medio de ácido clorhídrico etanólico se obtiene el clorhidrato, de punto de fusión 191-193°C (en acetona).



EJEMPLO 4.

25000

- 7 partes de 3-(alfa,alfa-etilendioxietyl)-iminodibencilo en 100 volúmenes de toluol se transforman en la sal por el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, d, y luego se hacen reaccionar con 6,8 partes de cloruro de gamma-(4-metilpiperazinil-1)-propilo en 60 volúmenes de toluol, calentando la mezcla en reflujo durante 14 horas. A continuación se aísla el 3-acetil-5-gamma-(4'-metilpiperazinil-1')-propil-7-iminodibencilo, de Cp. 0,0005<sup>205-209°C</sup>. El bis-clorhidrato funde a 206-210°C (en acetona).

EJEMPLO 5.

- (a) La sal sódica preparada a base de 5,5 partes de 3-(alfa,alfa-etilendioxietyl)-iminodibencilo según el ejemplo 1,d, se calienta en reflujo durante 16 horas con 4,2 partes de 1-formil-4-(gamma-cloropropil)-piperazina en 100 volúmenes de toluol. Seguidamente se añade agua a la mezcla enfriada, se separa la fase orgánica y se extrae con ácido clorhídrico 2-n. Se alcaliniza con amoníaco el extracto ácido y se extrae en éter el producto. El extracto etéreo se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. Se obtiene 3-acetil-5-gamma-(4'-formil-piperazinil-1')-propil-7-iminodibencilo.
- (b) 4 partes del compuesto antes mencionado se mantienen en reflujo durante 4 horas con 60 volúmenes de metanol, 40 volúmenes de agua y 4 partes de hidróxido sódico. Se evaporan en vacío los disolventes, se diluye con agua el residuo, se extrae con benzol, se separa la fase benzólica, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico, se evapora y se destila el residuo. Se obtiene así 3-acetil-5-(gamma-piperazinil-(1')-propil)-iminodibencilo.



EJEMPLO 6.

259810

5. 28,1 partes de cetal (3-(alfa,alfa-etilendioxi-etil)-iminodibencilo, obtenido según el ejemplo 1, a - c) y 4,3 partes de amida sódica pulverizada se agitan durante 3 horas a 80° en 150 volúmenes de xilol. A continuación se añade cloruro de piperidinoetilo (liberado de 24 partes de clorhidrato y recogido en xilol) y se calienta en reflujo durante 20 horas la mezcla reaccional. De la solución obtenida se extrae la base con ácido clorhídrico 2-n. La solución clorhídrica se calienta hasta ebullición durante breve tiempo para descomponer completamente el cetal. Se libera de la solución la base con lejía de sosa 5-n y se extrae con éter. Después de secar con sulfato sódico y evaporar el éter, queda el 3-acetil-5-(beta-piperidino-etil)-iminodibencilo en forma de aceite amarillo, que puede transformarse en el clorhidrato el cual, recristalizado en acetona, funde a 206°.

10.

15.

20. De manera análoga se obtiene a base de 28,1 partes de cetal (3-(alfa,alfa-etilendioxi-etil)-iminodibencilo), 4,3 partes de amida sódica y cloruro de 1-metilpiperidil-(2)-etilo (liberado de 23,5 partes del clorhidrato) el 3-acetil-5-(N-metilpiperidil-(2)-etil)-iminodibencilo en forma de aceite que hierve a 0,06 mm y 195°. De manera análoga se obtiene el 3-acetil-5-(pirrolidinil-etil)-iminodibencilo.

25. 28,1 partes de cetal y 4,3 partes de amida sódica y cloruro de morfolinopropilo (liberado de 23 partes de clorhidrato ) dan un aceite que destila en alto vacío sin descomposición y se puede transformar en el clorhidrato del 3-acetil-5-(gamma-morfolino-propil)-iminodibencilo.

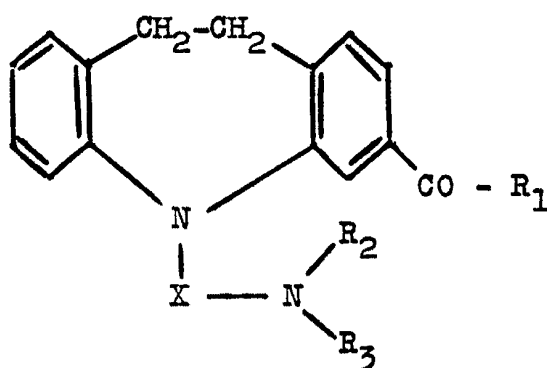
30.



# NOTA 259810

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridades suizas No. 76.120 del 23 de Julio de 1.959 y No. 7.901/60, de 11 de Julio de 1.960, existiendo en ambas unidas de invención

5. 1. Procedimiento para la preparación de nuevos compuestos N-heterocíclicos, caracterizado por el hecho de que se preparan compuestos de la fórmula general



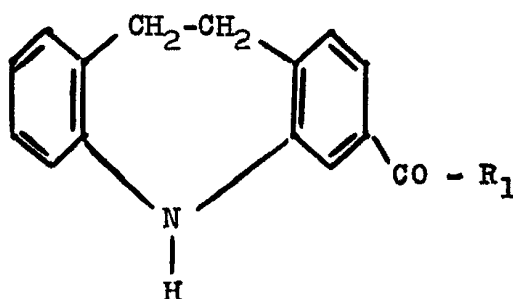
en la que  $R_1$  significa un radical alquilo inferior,  
X un radical alquilenno recto o ramificado con  
10. 2 a 6 átomos de carbono,  
 $R_2$  un radical alquilo o alqueniilo inferior, y  
 $R_3$  un radical alquilo o alqueniilo inferior o  
hidrógeno,

15. pudiendo estar un radical alquilo  $R_2$  unido directamente con el radical alquilenno X o bien directamente o por medio de un átomo de oxígeno, un grupo imino, un grupo alquilimino inferior, un grupo hidroxialquilimino inferior o un grupo alcanciloxialquilimino inferior con un radical alquilo  $R_3$ ,  
20. y sus sales con ácidos inorgánicos u orgánicos haciendo reaccionar una 3-acil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina



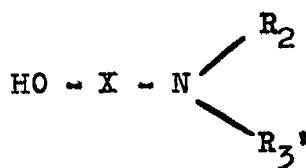
de la fórmula general

259810



II

5. en la que  $R_1$  tiene el significado indicado antes, o un derivado funcional procedente de la misma en relación al grupo oxo, en presencia de un agente de condensación alcalino o después de transformación en un compuesto alcalinometálico, con un éster reaccionable de un alcohol de la fórmula general



III

10. en la que  $R_3'$  significa un radical alquilo, alquenilo o alcanilo inferior, y  $R_2$  y X tienen el significado indicado antes, pudiendo estar un radical alquilo  $R_2$  unido directamente con X o bien directamente o por medio de un átomo de oxígeno, un grupo alquilimino inferior, un grupo alcanoilimino inferior o un grupo alcaniloxialquilimino inferior con un radical alquilo  $R_3'$ , y transformando el producto reaccional, siempre que no corresponda ya a la fórmula general I, por hidrólisis en un compuesto correspondiente a esta fórmula y convirtiendo este, en caso deseado, en una sal con un ácido inorgánico u orgánico.

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



259810

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

Madrid, a 22 de Julio de 1960.

J.R. GEIGY A.G.

p. a.

*[Faint, illegible text]*

R/pp.