



259811

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

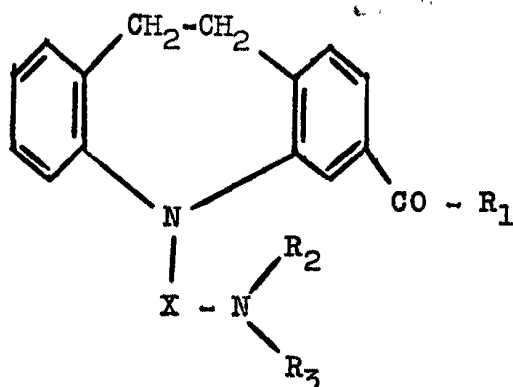
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS COMPUESTOS N-HETEROCICLICOS", a favor de la firma suiza J.R.GEIGY A.G. domiciliada en BASILEA (Suiza).

= ' . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

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

5. 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



I

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  
 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

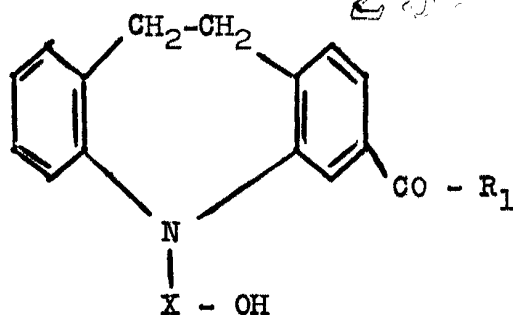
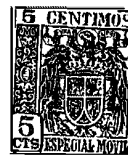
10.

15.

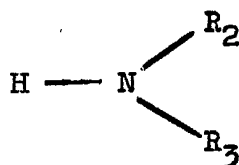
sedativa. Potencian la acción de otros medicamentos, en  
 particular de los narcóticos, y se comportan en forma  
 antagonista respecto a la serotonina. Terapéuticamente  
 entran en consideración, entre otras cosas, para el trata-  
 miento de ciertas formas de enfermedades mentales.

20.

Los nuevos compuestos de la fórmula general I  
 se preparan haciendo reaccionar ésteres reaccionables de  
 compuestos hidroxilos de la fórmula general



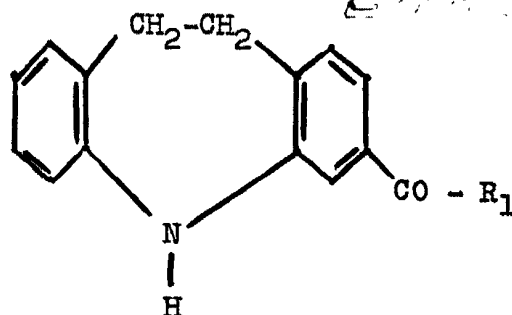
o derivados funcionales procedentes de ellos respecto al grupo oxo, en que  $R_1$  y X tienen el significado antes indicado, son aminas de la fórmula general



5. en que  $R_2$  y  $R_3$  tienen el significado antes indicado, pero en que naturalmente  $R_2$  no puede estar unido con X, e hidrolizando, en caso necesario, los derivados funcionales obtenidos primeramente en relación al grupo oxo. La reacción puede llevarse a cabo, por ejemplo, a temperatura moderadamente elevada, de  $80-120^{\circ}$  por ejemplo, en un disolvente inerte como, por ejemplo, un alcohol o una alcanona de bajo peso molecular, empleando para mayor conveniencia como agente fijador del ácido un exceso de la amina que se hace reaccionar. Según el punto de ebullición de la amina y del disolvente empleados, así como según la temperatura de reacción necesaria, la reacción se lleva a cabo eventualmente en un sistema cerrado. A los ésteres reaccionables de compuestos de la fórmula general II o sus derivados funcionales respecto al grupo oxo se llega, por ejemplo, mediante reacción de derivados alcalinometálicos de compuestos de la fórmula general IV.
- 10.
- 15.
- 20.



252811



IV

- con óxidos de alquileo y reacción de los derivados de N-hidroxialquilo así obtenidos con halogenuros de ácidos inorgánicos, cloruro de ácido metansulfónico o halogenuros de ácidos arilsulfónicos, obteniéndose los halogenuros, éster de ácido metansulfónico o respectivamente éster de ácido arilsulfónico de compuestos de la fórmula general II o de derivados funcionales procedentes de ellos respecto al grupo oxo. Estos pueden hacerse reaccionar, por ejemplo, con metilamina, etilamina, n-propilamina, isopropilamina, n-butilamina, dimetilamina, metiletilamina, dietilamina, di-n-butil-amina, alilamina, beta-metalilamina, dialilamina, pirrolidina, piperidina, morfolina, piperazina, 4-metil-piperazina, 4-hidroxietil-piperazina o 4-acetoxietil-piperazina.
5. 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.

Los ejemplos que se dan a continuación tienen por



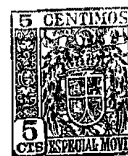
250011

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 grados Celsius.

5.

E J E M P L O 1.

- a) 10 partes de 3-(alfa,alfa-etilendioxietyl)-iminodibencilo se transforman con amida sódica en la sal sódica. Esta operación se efectúa en toluol a 90-100°.
10. Luego se agregan 7,3 partes de cloruro de gamma-bromopropilo en 20 volúmenes de toluol, tras lo cual la mezcla alcanza el punto de ebullición. Se la mantienen durante 14 horas en reflujo y luego se enfria. Se añade agua, se separa la fase toluólica y se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora hasta sequedad; se
15. obtienen 12,8 partes de 5-(gamma-cloropropil)-3-(alfa,alfa-etilendioxietyl)-iminodibencilo bruto.
- b) 12,8 partes del compuesto antes mencionado, 6,5 partes de 1-beta-hidroxietyl-piperazina, 5 partes de yoduro sódico y 65 volúmenes de 2-butanona se mantienen en reflujo durante 16 horas y a continuación se evapora hasta sequedad. Se recoge el residuo en ácido clorhídrico 2n, se calienta un par de minutos en baño de vapor, se enfria y se extrae con éter la mezcla, desechando el extracto
20. etéreo. Luego se alcaliniza la capa acuosa con hidróxido sódico, se extrae con éter, se lava con agua la fase etérea, se seca sobre sulfato sódico y se concentra, obteniéndose el 3-acetil-5-gamma-(4'-beta-hidroxietyl-piperazinil-1')-propil-7-iminodibencilo, que se transforma por medio de solu-
25. ción etérea de ácido oxálico en el bis-hemioxalato; este,
- 30.



25011

recristalizado en metanol, funde a 209-210°C con descomposición.

EJEMPLO 2.

5. Una parte de 3-acetil-5- $\gamma$ -(4'-beta-hidroxi-etil-piperazinil-1')-propil- $\gamma$ -iminodibencilo, 3 volúmenes de piridina y 1,5 volúmenes de anhídrido acético se dejan reposar durante 18 horas a temperatura ambiente. Luego se concentra la mezcla brevemente hasta sequedad, se recoge el residuo en ácido clorhídrico 2n, se extrae con éter,
10. se alcaliniza la capa ácidoacuosa con hidróxido sódico enfriado por hielo y se extrae con éter.

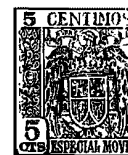
- El extracto etéreo se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra, con lo que se obtiene
15. 3-acetil-5- $\gamma$ -(4'-beta-acetoxietil-piperazinil-1')-propil- $\gamma$ -iminodibencilo, que se transforma en el oxalato en la forma descrita en el Ejemplo 1; punto de fusión, 207-209°C (descomposición).

EJEMPLO 3.

20. 6 partes de 5-( $\gamma$ -cloropropil)-3-(alfa, alfa-etilendioxietil)-iminodibencilo, 2,6 partes de yoduro sódico, 3 partes de 1-beta-acetoxietil-piperazina y 45 volúmenes de 2-butanona se calientan en reflujo durante 18 horas. Se elabora la mezcla tal como se ha descrito en el ejemplo 1 - b, para obtener la base 3-acetil-5- $\gamma$ -(4'-beta-acetoxietil-piperazinil-1')-propil- $\gamma$ -iminodibencilo;
25. punto de fusión del oxalato, 205-208°C (Descomposición).

EJEMPLO 4.

30. Se calienta a unos 60°C durante 6 horas una solución de 3-acetil-5- $\gamma$ -(4'-beta-hidroxi-etil-piperazinil-1')-propil- $\gamma$ -iminodibencilo (1 parte) en piridina (3 partes).



253311

y anhídrido propiónico (1,2 partes). Se elabora la mezcla según el procedimiento descrito en el ejemplo 2 y se obtiene 3-acetil-5- $\gamma$ -(4'-beta-propioniloxietil)-piperazinil-1'-propil- $\gamma$ -iminodibencilo.

5. EJEMPLO 5.

5 partes de 5-(gamma-cloropropil)-3-(alfa,alfa-etilendioxietil)-iminodibencilo bruto, preparado según el ejemplo 1 - a, se disuelven en solución etanólica concentrada de metilamino (60 partes) y se calienta a 80°C durante 16 horas esa mezcla en un sistema cerrado. Se eliminan el disolvente y la metilamina excedente, se distribuye el residuo entre amoníaco 5n y éter, se separa la fase etérea y se extrae con ácido clorhídrico 2n, se calienta brevemente la fase ácidoacuosa y luego se alcaliniza, se extrae con éter, se lava con agua el extracto etéreo, se seca sobre carbonato potásico y se evapora. El residuo es destilado y se obtiene el 3-acetil-5-(gamma-metilaminopropil)-iminodibencilo, de Cp. 0,04<sup>179-183</sup>°C.

Se obtiene el mismo compuesto si se hacen reaccionar 5,6 partes de 3-(alfa,alfa-etilendioxietil)-iminodibencilo con 2,7 partes de cloruro de gamma-(N-formil-metil-amino)-propilo y se hidroliza el producto de la reacción.

Procediendo según el procedimiento antes indicado y empleando un exceso de etilamina o alilamina, se obtiene 3-acetil-5-(gamma-etilaminopropil)-iminodibencilo o, respectivamente, 3-acetil-5-(gamma-alilaminopropil)-iminodibencilo.

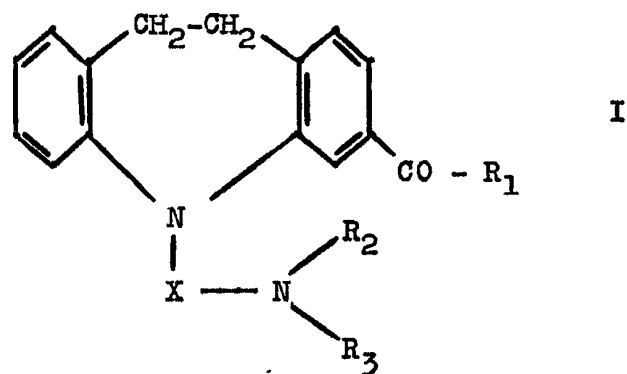


NOTA

259811

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones, con prioridades de las patentes suizas No. 76.120 del 23 de Julio de 1.959 y No 7901/60, de 11 de Julio de 1.960, existiendo en ambas unidad de invención.

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



en la que  $R_1$  significa un radical alquilo inferior,

X un radical alquilenno recto o ramificado con 2 a 6 átomos de carbono,

$R_2$  un radical alquilo o alquenilo inferior y

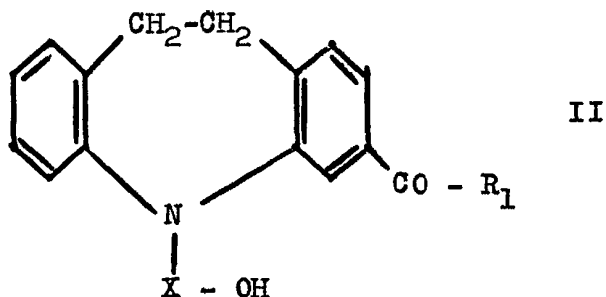
$R_3$  un radical alquilo o alquenilo inferior o hidrógeno,

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 alcanoiloxialquilimino inferior con un radical alquilo  $R_3$ ,

259811



y sus sales con ácidos inorgánicos u orgánicos, caracterizado por el hecho de hacer reaccionar un éster reaccionable de un compuesto hidroxilo de la fórmula general



5. o un derivado funcional del mismo en relación al grupo oxo, en el que  $R_1$  y X tienen el significado antes indicado, con una amina de la fórmula general



en la que  $R_2$  y  $R_3$  tienen el significado indicado antes, e hidrolizando, en caso necesario, el derivado funcional primeramente obtenido en relación al grupo oxo.

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

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

15. Madrid, a 22 de Julio de 1960.

J.R. GEIGY A.G.

p. a.

RECEIVED  
JUL 27 1960

R/pp.