



260976

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

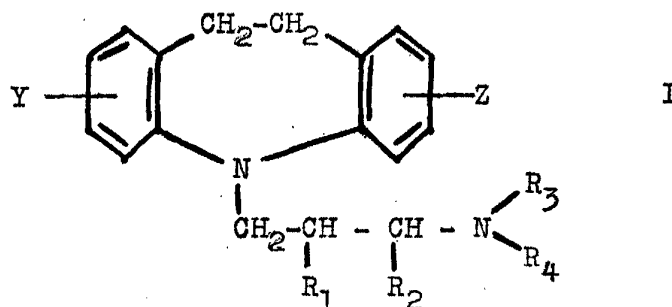
por "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVOS COMPUESTOS N-HETERO-  
CICLICOS", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.G., domici-  
liada en BASILEA (Suiza).

= \* =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevos compuestos N-hete-  
rocíclicos dotados de valiosas propiedades farmacológicas,  
así como a un procedimiento para su preparación.

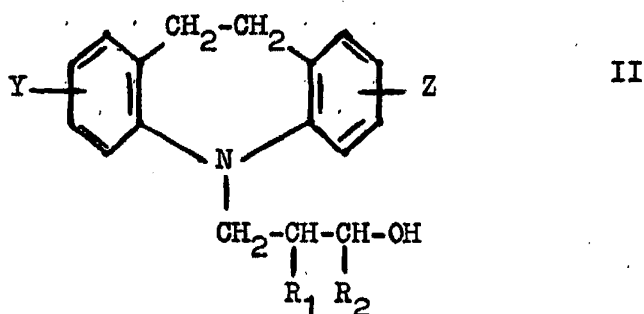
5. Se ha descubierto que los iminodibencilos substituídos  
básicamente (10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepinas) de la  
fórmula general



260976

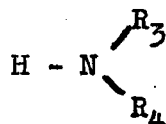


- en la que Y representa hidrógeno o un átomo de halógeno,  
 Z representa hidrógeno o un átomo de halógeno,  
 uno de los símbolos  $R_1$  y  $R_2$  representa el grupo metilo,  
 mientras el otro representa hidrógeno, y
5.  $R_3$  y  $R_4$  representan radicales inferiores de alqueno o radicales inferiores de alquilo, que pueden estar unidos entre sí directamente o por medio de un átomo de oxígeno o un grupo inferior alquilimino, alcanciloxialquilimino o hidroxialquilimino, debiendo
10.  $R_2$  y un radical alquilo  $R_3$  poseer juntos dos átomos de carbono por lo menos, poseen valiosas propiedades farmacológicas, y en particular actividad espasmolítica, antialérgica, sedante, anticonvulsiva y antiemética.
15. Los compuestos de la fórmula general I antes definidos pueden prepararse haciendo reaccionar un éster reaccionable de un compuesto hidroxilo de la fórmula general

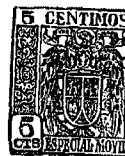


por ejemplo un haluro, un éster de ácido arilsulfónico o un éster de ácido metansulfónico, con una amina secundaria de la fórmula general

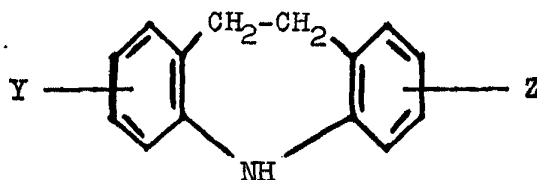
20



260976



- en la que Y, Z, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> tienen el significado indicado antes. La reacción puede llevarse a cabo por ejemplo a temperatura moderadamente elevada, de 80 a 120° por ejemplo, en un disolvente inerte como verbigracia un alcohol o una alcanona de bajo peso molecular, siendo conveniente emplear como agente fijador de ácido un exceso de la amina que se hace reaccionar. Según el punto de ebullición de la amina y del disolvente que se emplean, y según la temperatura de reacción necesaria, la reacción debe llevarse a cabo eventualmente en recipiente cerrado. A ésteres reaccionables de compuestos hidroxí de la fórmula general II se llega, por ejemplo, mediante reacción de compuestos alcalino-metálicos de iminodibencilo eventualmente substituídos, de la fórmula general IV



15. en la que Y y Z tienen el significado indicado antes, con 1-bromo-3-cloro-butano, 1,3-dicloro-butano o cloruro de gamma-bromo-beta-metil-propilo o con ésteres de ácido halogenbutil-arilsulfónico o ésteres de ácido halogenbutil-metansulfónico.
20. En calidad de aminas secundarias de la fórmula general III cabe mencionar la dimetilamina, la dietilamina, la di-n-butilamina, la pirrolidina, la piperidina, la morfolina, la N-metil-piperazina, la N-hidroxietil-piperazina y la N-acetoxietil-piperazina.
25. Con ácidos inorgánicos u orgánicos como el ácido



260976

5. 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 maléico, el ácido fumárico, el ácido tartárico, el ácido benzóico, el ácido ftálico y la 8-cloroteofilina, los compuestos de la fórmula general I forman sales que son en parte solubles en agua.

10. El Ejemplo que se da a continuación tiene por objeto aclarar más detenidamente la preparación de los nuevos compuestos conforme a este invento. En él, las partes significan, en tanto no se indique otra cosa, partes en peso; estas se refieren a los volúmenes como los gramos a los centímetros cúbicos. Las temperaturas están registradas en grados Celsius.

E J E M P L O

15. Se disuelven en 100 volúmenes de tolueno absoluto 19,5 partes de iminodibencilo. Con agitación intensa se instila a 60° una suspensión de 5 partes de amida sódica en tolueno, después de lo cual se hierve la mezcla reaccional en reflujo durante 2 horas.

20. Con agitación intensa se instila, a temperatura de 60 a 70°, una solución de 22 partes de 1-cloro-2-metil-3-bromo-propano en 100 volúmenes de tolueno absoluto. Se hierve luego el todo en reflujo durante 12 horas. Seguidamente se descompone con agua la mezcla reaccional, se seca la solución toluénica sobre carbonato potásico y se la concentra. 25. El residuo anterior se hierve brevemente con éter de petróleo se filtra y se concentra.

30. 25,7 partes del 5-(gamma-cloro-beta-metil-propil)-iminodibencilo bruto así obtenido se disuelven en 200 volúmenes de butanona y se hierven en reflujo, con agitación in-

260976



5. tensa y durante 17 horas, con 16,4 partes de 4-(2'-hidroxi-etil)-piperazina y 15 partes de yoduro sódico. Seguidamente se descompone con agua la mezcla reaccional y se extraen de la capa toluénica las porciones básicas mediante sacudimiento por tres veces con ácido clorhídrico diluido. Se da punto básico a los extractos reunidos y se les agota con éter, la solución etérea se seca sobre carbonato potásico y se concentra.

10. Tras la elaboración final del residuo, se obtiene el 5- $\left\{ \text{gamma-}\sqrt[4]{4'}\text{-(2''-hidroxi-etil)-piperazino-1'7}-\text{beta-metil-propil} \right\}$ -iminodibencilo. Mediante acetilación con anhídrido acético en pirrolina absoluta se obtiene el 5- $\left\{ \text{gamma-}\sqrt[4]{4'}\text{-(2''-acetoxi-etil)-piperazino-1'7}-\text{beta-metil-propil} \right\}$ -iminodibencilo.

15. De manera análoga se obtiene el 5-(gamma-dimetilamino-n-butil)-iminodibencilo, de punto de ebullición<sub>0,02</sub> 165°; el 5-(gamma-dietilamino-n-butil)-iminodibencilo, de punto de ebullición<sub>0,02</sub> 196-200°; el 5-(gamma-dietilamino-n-butil)-3,7-dicloro-iminodibencilo, de punto de ebullición<sub>0,35</sub> 215-217°; el 5-(gamma-pirrolidino-n-butil)-3,7-dicloro-iminodibencilo, de punto de ebullición<sub>0,1</sub> 207-211°; el 5-(gamma-morfolino-beta-metil-propil)-iminodibencilo, de punto de ebullición<sub>0,02</sub> 192-194°.

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.

260976

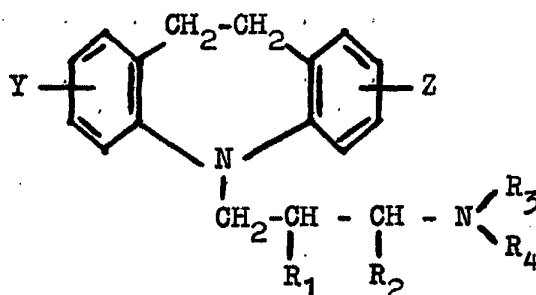


N O T A

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones con prioridades suizas núms. 77 491 del 28 de Agosto de 1959 299/60 del 13 de Enero 1960, 2108/60 del 25 de Febrero de 1960 y nº del 11 de Agosto de 1960, existiendo en ellas unidad de invención:

5.

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



en la que Y representa hidrógeno o un átomo de halógeno,

10.

Z representa hidrógeno o un átomo de halógeno,

uno de los símbolos  $R_1$  y  $R_2$  representa el grupo metilo y

el otro representa hidrógeno, y

$R_3$  y  $R_4$

representan radicales inferiores de alqueno o radicales inferiores de alquilo, que pueden estar

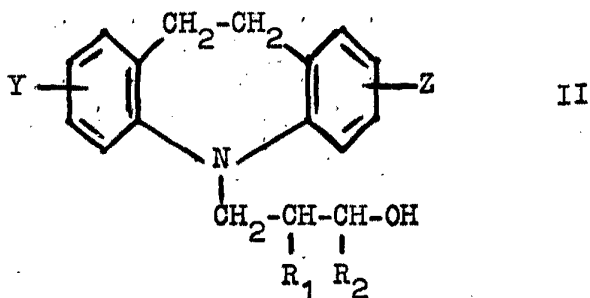
15.

unidos entre sí directamente o por medio de un átomo de oxígeno o un grupo inferior alquilimino, alcanciloxialquilimino o hidroxialquilimino, debiendo  $R_2$  y un radical alquilo  $R_3$  poseer juntos

260976



dos átomos de carbono por lo menos,  
 procedimiento caracterizado por el hecho de que  
 se hace reaccionar un éster reaccionable de un compuesto  
 hidroxilo de la fórmula general



5. con una amina secundaria de la fórmula general



en la que Y, Z, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> tienen el significado indicado antes.

2. Procedimiento para preparar nuevos compuestos N-heterocíclicos.

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

Madrid, a 27 de Agosto de 1960.

J.R. GEIGY A.G.

p. a.

AL SEÑOR JESÚS VIVALLAS

tr:sb

R/rm.