



260878

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

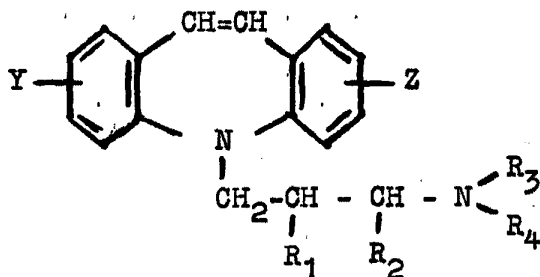
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS COMPUESTOS N-HETEROCICLICOS", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.G., domiciliada en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

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

Se ha descubierto que los iminoestilbenos básicos sustituidos (5H-dibenzo[b,f]azepina) de la fórmula general





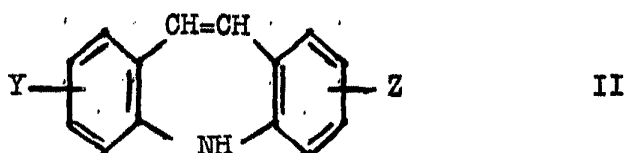
260978

en que Y representa hidrógeno o un átomo de halógeno,
Z representa hidrógeno o un átomo de halógeno,
uno de los símbolos R₁ y R₂ significa el grupo metilo y
el otro hidrógeno, y

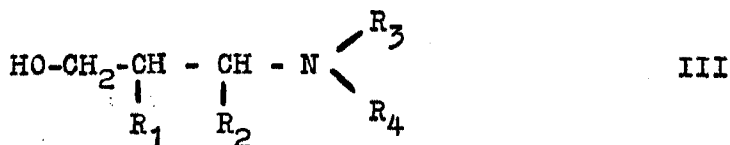
5. R₃ y R₄ significan radicales de alqueno inferior o
radicales de alquilo inferiores que pueden estar
también unidos entre sí directamente o por medio
de un átomo de oxígeno o un grupo alquilimino
inferior, alcanoiloxialquilimino inferior o hidroxi-
alquilimino inferior,

10. poseen valiosas propiedades farmacológicas, y en particular
actividad espasmolítica, antialérgica, sedante, anticonvul-
siva y antiemética.

15. Los compuestos de la fórmula general I antes defini-
da pueden prepararse haciendo reaccionar un iminoestilbeno,
eventualmente substituído, de la fórmula general



en la que Y y Z tienen el significado indicado antes, en
presencia de un agente fijador de ácido con un éster reaccio-
nable de un alcohol básico de la fórmula general



20. en la que R₁, R₂, R₃ y R₄ tienen el significado indicado
antes.



260978

En calidad de agentes de condensación son especialmente aptos la amida sódica, la amida lítica, la amida potásica, la sosa o la potasa, el butil-litio, el fenil-litio, el hidruro sódico o el hidruro lítico. La reacción puede

5. llevarse a cabo en presencia o ausencia de un disolvente orgánico inerte, del que cabe mencionar como ejemplo el benceno, el tolueno y el xileno.

Materias de partida apropiadas de la fórmula general II son, además del cuerpo fundamental iminoestilbeno, por

10. ejemplo 3,7-dicloro-iminoestilbeno y el 3,7-dibromo-iminoestilbeno, así como los compuestos monosustituídos 3-cloro-iminoestilbeno y 3-bromo-iminoestilbeno. Su preparación puede efectuarse, por ejemplo, mediante tratamiento de 3,5-

15. diacetil-iminodibencilo con ácido nítrhídrico según Schmitt, seguido de hidrólisis parcial del compuesto acetamino para convertirlo en 3-amino-5-acetil-iminodibencilo, diazotación del mismo, reacción del haluro diazónico con haluros cúpricos según Sandmeyer y bromación en posición 10 de los

20. 3-halo-5-acetil-iminodibencilos obtenidos con N-bromosuccinimida, desdoblamiento de haluro de hidrácido e hidrólisis por ejemplo con álcalis cálcicos en frío para convertirlos en 3-halogen-iminoestilbenos.

En calidad de ésteres reaccionables de alcoholes básicos de la fórmula general III entran en consideración

25. particularmente sus haluros, ésteres de ácido arilsulfónico y ésteres de ácido metansulfónico. A guisa de ejemplos cabe mencionar el cloruro de gamma-dimetilamino-n-butilo, el cloruro de gamma-dietilamino-n-butilo, el cloruro de gamma-di-n-butilamino-n-butilo, el cloruro de gamma-pirrolidino-n-butilo, el

30. cloruro de gamma-piperidino-n-butilo, el cloruro de gamma-morfo-



260978

- lino-n-butilo, el cloruro de gamma-(4-metil-piperazino)-n-butilo y los correspondientes bromuros y ésteres del ácido gamma-toluensulfónico, así como el cloruro de gamma-dimetilamino-beta-metil-propilo, el cloruro de gamma-dietilamino-beta-metil-propilo, el cloruro de gamma-pirrolidino-beta-metilpropilo, el cloruro de gamma-piperidino-beta-metil-propilo, el cloruro de gamma-morfolino-beta-metil-propilo, el cloruro de gamma-(4-metil-piperazino)-beta-metil-propilo, el cloruro de gamma-(4-hidroxietil-piperazino)-beta-metil-propilo y el cloruro de gamma-(4-acetoxietil-piperazino)-beta-metil-propilo. El primer grupo de ésteres reaccionables de alcoholes básicos puede obtenerse, por ejemplo, partiendo de 1,3-butilenglicol, por reacción de este con cloruro de acetilo para convertirlo en acetato de 3-cloro-n-butilo, reacción de este último con una amina secundaria apropiada y transformación del 3-amino terciario-n-butanol obtenido en su cloruro, bromuro o el éster del ácido toluensulfónico.

- Los cloruros de beta-metil-propilo substituídos básicamente pueden prepararse, por ejemplo, por adición de ácido bromhídrico en presencia de peróxido de dibenzoil a cloruro de beta-metaalilo y reacción del cloruro de gamma-bromo-beta-metil-propilo así obtenido con aminas secundarias apropiadas.

- 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 maleico, el ácido fumarico, el ácido tartárico, el ácido benzoico, el ácido ftálico y la 8-cloroteofilina, los compuestos de la fórmula



260978

general I forman sales que son en parte solubles en agua.

Los Ejemplos que se dan a continuación tienen por objeto aclarar con mayor detalle la preparación de los nuevos compuestos. En estos Ejemplos las partes significan, en tanto no se indique otra cosa, partes en peso; estas partes 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 1.

10. Se disuelven en 490 volúmenes de benceno absoluto 18,3 partes de iminoestilbeno y se agregan 18,6 partes de cloruro de gamma-dimetilamino-n-butilo en 150 volúmenes de benceno absoluto.
15. Con agitación intensa se instila a 55° una suspensión de 4 partes de amida sódica en tolueno y seguidamente se hierve el todo en reflujo durante 15 horas. Luego se descompone con agua la mezcla reaccional y se extraen de la capa bencénica las porciones básicas mediante sacudimiento por tres veces con ácido clorhídrico diluido. Los extractos reunidos se alcalinizan y agotan con éter, se seca la solución etérea sobre carbonato potásico y se concentra. El residuo se destila en alto vacío, con lo que se recoge a 0,5 mm de presión y 185-190° de temperatura el 5-gamma-dietil-amino-n-butyl)-iminoestilbeno.
- 20.
25. El clorhidrato preparado con ácido clorhídrico alcohólico funde a 193-195° (en acetona).
- De manera análoga se obtiene, empleando el cloruro de gamma-pirrolidino-n-butilo (punto de ebullición₁₃ 82-87°), el 5-gamma-pirrolidino-n-butyl)-iminoestilbeno, de punto de ebullición_{0,35} 206-208°, y con cloruro de gamma-dimetilamino-n-butilo, el 5-(gamma-dimetilamino-n-butyl)-imi-
- 30.



280978

noestilbeno (punto de ebullición_{0,025} 172-176°).

E J E M P L O 2.

5. Se disuelven en 350 volúmenes de benceno absoluto 12 partes de iminoestilbeno y se mezclan con 9,5 partes de cloruro de gamma-pirrolidino-beta-metil-propilo (punto de ebullición₁₆ 95°) en 15 volúmenes de benceno absoluto.

10. Con intensa agitación, se instila a 60° una suspensión de 2,75 partes de amida sódica en tolueno y a continuación se agita la mezcla a 60° durante 5 horas. Luego se hierve el todo en reflujo durante 13 horas. Seguidamente se descompone con agua la mezcla reaccional y se extraen de la capa bencénica las porciones básicas por sacudimiento por tres veces con ácido clorhídrico diluído. Se alcalinizan los extractos reunidos y se les agota con éter. La solución etérea se seca sobre carbonato potásico y se concentra. El residuo se destila en alto vacío, con lo que pasa en la destilación, a 0,06 mm de presión y 165° de temperatura, el 5-(gamma-pirrolidino-beta-metil-propil)-iminoestilbeno.

20. El clorhidrato preparado con ácido clorhídrico alcohólico funde a 108-115° (en acetona).

25. De manera análoga se obtiene, empleando el cloruro de gamma-dietilamino-beta-metil-propil (punto de ebullición₁₇ 53°), el 5-(gamma-dietilamino-beta-metil-propil)-iminoestilbeno, de punto de ebullición_{0,03} 164,5°. Partiendo de 3,7-dicloro-iminoestilbeno y cloruro de gamma-piperidino-n-butilo, se obtiene el 5-(gamma-piperidino-n-butil)-3,7-dicloro-iminoestilbeno, y partiendo de 3,7-dicloro-iminoestilbeno y cloruro de gamma-dimetilamino-beta-metil-propilo se obtiene el 5-(gamma-dietilamino-beta-metil-propil)-3,7-dicloro-iminoestilbeno.

30.



269078

E J E M P L O 3.

5. Se disuelven en 300 volúmenes de tolueno absoluto 9,65 partes de iminoestilbena y se mezclan con 7,5 partes de cloruro de gamma-dimetilamino-beta-metil-propilo en 50 volúmenes de tolueno absoluto.

10. Con agitación intensa, se instila a 60° una suspensión de 2 partes de amida sódica en tolueno. A continuación se hierve en reflujo la mezcla durante 12 horas. Luego se agrega agua a la mezcla reaccional y se extraen de la capa toluénica separada las porciones básicas mediante agitación por tres veces con ácido clorhídrico diluido. Se alcalinizan los extractos clorhídricos reunidos y se les agota con éter, se seca la solución etérea sobre carbonato potásico y se concentra. El residuo se destila en alto vacío, con lo que pasa en la destilación, a 0,025 Torr y 158-161°, el 15. 5-(gamma-dimetilamino-beta-metil-propil)-iminoestilbena. Cristalizada en acetona, la base se presenta como microcristales amarillos de punto de fusión 77-78°.

20. El clorhidrato preparado con ácido clorhídrico alcohólico funde a 202-203° (prismas amarillos en acetona). Partiendo del 3-cloro-iminoestilbena o el 3-bromo-iminoestilbena y cloruro de gamma-dimetilamino-beta-metil-propilo, se obtiene el 5-(gamma-dimetilamino-beta-metil-propil)-3-cloro- o, respectivamente, el -3-bromo-iminoestilbena.

25. E J E M P L O 4.

30. Se disuelven en 360 volúmenes de tolueno absoluto 19,3 partes de iminoestilbena. Con agitación intensa se instila a 60° una suspensión de 5 partes de amida sódica en tolueno, tras lo cual se hierve en reflujo la mezcla reaccional durante 16 horas. Luego se instila a 60°, igual-



260978

- mente con agitación, una solución de 21 partes de cloruro de 3-(4'-metil-piperazinil-1')-2-metil-propilo en 150 volúmenes de tolueno absoluto. Se hierve el todo en reflujo durante 14 horas. A continuación 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. El residuo se destila en alto vacío. con lo que pasa en la destilación, a 171-174° y 0,0005 Torr, el 5- γ (4'-metil-piperazinil-1')-beta-metil-propil]-iminoestilbeno. Cristalizada en acetona, la base se presenta en forma de rombos amarillos, de punto de fusión 99°. El diclorhidrato amarillo preparado con ácido clorhídrico alcohólico funde a 246° (en etanol absoluto).
5. 10. 15.

E J E M P L O 5.

- Se disuelven en 270 volúmenes de tolueno absoluto 9,6 partes de iminoestilbeno. Con agitación intensa se instila, a 60-70°, una suspensión de 2,5 partes de amida sódica en tolueno, tras lo cual se hierve en reflujo durante 13 horas la mezcla reaccional.
- 20.

- Con agitación intensa se instila a 60° la solución de 8,5 partes de cloruro de gamma-metil-etil-amino-beta-metil-propilo en 100 volúmenes de tolueno absoluto y seguidamente se hierve el todo en reflujo durante 16 horas. Luego 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 concen-
25. 30.



260978

tra. El residuo se destila en alto vacio, con lo que se obtiene el 5-(gamma-metil-etil-amino-beta-metil-propil)-iminoestilbeno.

E J E M P L O 6.

5. Se calientan en reflujo, en 100 volúmenes de tolueno, 9,6 partes de iminoestilbeno y 1,95 partes de amida sódica hasta que se termina el desarrollo de amoniaco. Se agrega una solución de 10 partes de cloruro de 3-dialilamino-n-butilo en 50 volúmenes de tolueno y se calienta el todo en reflujo durante 14 horas con introducción de nitrógeno. Después de enfriar, se añade agua y luego se separa la fase toluénica, se seca sobre carbonato potásico y se concentra. El residuo se destila en alto vacio y da 5-(gamma-dialilamino-n-butyl)-iminoestilbeno.
- 10.

15. E J E M P L O 7.

20. Se calientan en reflujo, en 100 volúmenes de tolueno, 9,6 partes de iminoestilbeno y 1,95 partes de amida sódica, hasta que se termina el desarrollo de amoniaco. Se agrega una solución de 10 partes de cloruro de 3-dialilamino-2-metil-propilo en 50 volúmenes de tolueno y se calienta el todo en reflujo durante 14 horas con introducción de nitrógeno. Después de enfriar, se añade agua y seguidamente se separa la fase toluénica, se lava con agua, se seca sobre carbonato potásico y se concentra. El residuo se destila en alto vacio y da 5-(gamma-dialilamino-beta-metil-propil)-iminoestilbeno.
- 25.



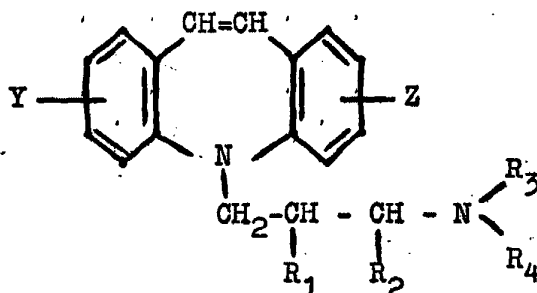
NOTA

260978

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 de 1960, 2108/60 del 25 de Febrero de 1960 y 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 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 significa el grupo metilo y el otro símbolo, hidrógeno, y

R_3 y R_4 significan radicales alkenilo inferiores o radicales alquilo inferiores, que pueden estar unidos entre sí directamente o por medio de un átomo de oxígeno o un grupo alquilimino inferior, alcanoloxialquilimino inferior o hidroxialquilimino inferior,

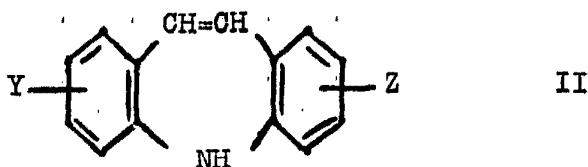
15.

procedimiento caracterizado por el hecho de

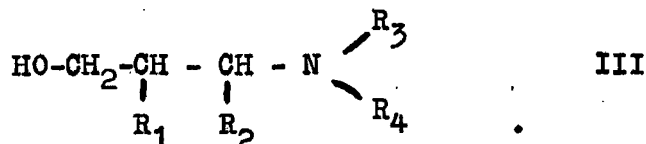
260978



que se hace reaccionar un iminoestilbeno, eventualmente sustituido, de la fórmula general



en presencia de un agente fijador de ácidos con un éster reaccionable de un alcohol básico de la fórmula general



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

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

10. Madrid, a 27 de Agosto de 1960.

J. R. GEIGY A.G.

p.a.

RECEIVED