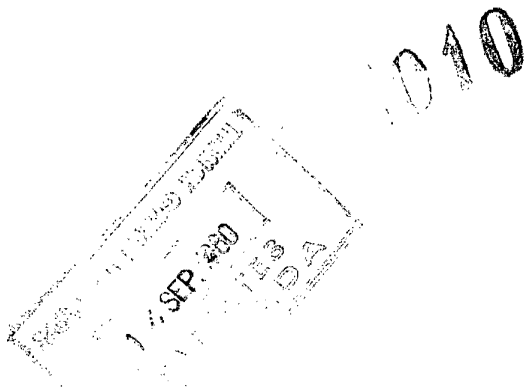


H/V.



Cas 148.

- 1 -

261010

Memoria Descriptiva

para

una Patente de Invención
por veinte años en España

a favor de

Dr. A. Wander S. A.

- sociedad suiza -

residente en

Berna (Suiza)

Monbijoustrasse, 115

por:

» PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS HETEROCICLICOS
SUSTITUIDOS CON UNA BASE »

Prioridad solicitud patente suiza N^o 78.519 del día 22 de Septiembre de 1959.

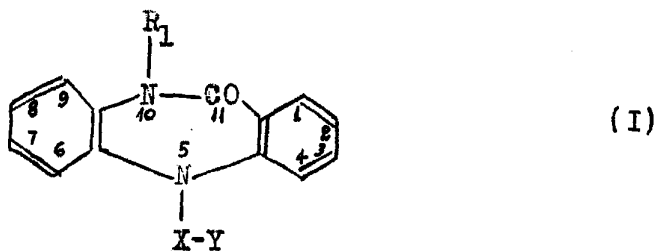
INVENTORES: Dr. Jean Schmutz, y
Dr. Fritz Hunziker;
ambos de nacionalidad suiza.



261010

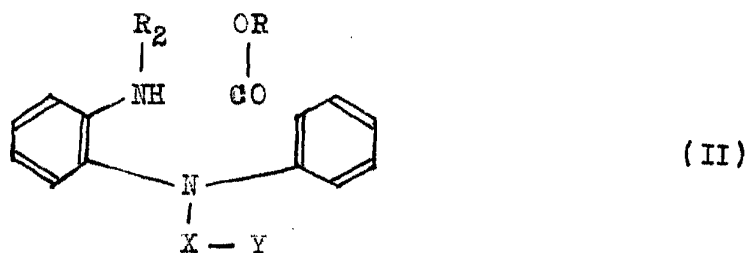
261010

El objeto del invento es un procedimiento para la preparación de compuestos de oxodiacetina, dado el caso sustituidos en los anillos de benzol, de la fórmula



10 significando R_1 hidrógeno, un grupo alquilo con un máximo de 5 átomos de C o un grupo de aralquilo, dado el caso sustituido, X una cadena normal o ramificada de carbono con un máximo de 5 átomos de C, e Y un grupo amino dialquilado, por ejemplo, un grupo dimetilamino o dietilamino o un grupo cicloalquilamino conteniendo dado el caso más hetero-átomos, por ejemplo, un grupo pirrolidino, piperidino, morfolino o N_2 -metil-piperacino, de derivados cuaternarios de amonio de los mencionados compuestos, así como de sales de estas bases.

15 Se obtienen estas combinaciones, si se ciclizan o-amino-o'-carboxi-difenilaminas que adicionalmente pueden ser sustituidas en los anillos de benzol, de la fórmula



significando R hidrógeno o un grupo bajo de alquilo, y R_2 hi-



3.-

261010

drógeno, un grupo alquilo con un máximo de 5 átomos C o un grupo aralquilo, dado el caso sustituido, o derivados cuaternarios de amonio de estos compuestos, mediante desdoblamiento de agua, respectivamente de un alcohol, y el producto de ciclización, dado el caso en la posición 10, se alquila o aralquila.

Como ulteriores sustitutos en los anillos de benzol se consideran especialmente átomos de halógeno, así como grupos alquil, alcoxi o alquilmercapto conteniendo de 1 a 3 átomos de C.

Si R_2 es hidrógeno y R un grupo alquilo, el cierre del anillo se efectúa por lo menos parcialmente de modo espontáneo, por ejemplo, en la formación del grupo o-amino por hidratación de un grupo o-nitro. Para completar la reacción, sin embargo, se recomienda un calentamiento posterior, lo que puede ocurrir en ausencia o en presencia de un disolvente, como xilol. Si se parte de los ácidos libres, es decir siendo R hidrógeno, entonces se efectúa el cierre de anillo regularmente solo con fuerte calentamiento.

Un eventual sustituto en la posición 10 de la combinación I se introduce convenientemente después de efectuado el cierre de anillo, haciendo reaccionar el producto de ciclización, por ejemplo, después de una acción precedente o simultánea de un medio de condensación, especialmente de metales de alcali, sus hidruros, amidas u otros compuestos orgánicos de alcali, por ejemplo de amida sódica, hidruro sódico, sodio fenílico o potasio butílico terciario, con el éster de un al-



4.-

261010

cohol de la fórmula $R_1 - Z$, significando Z un resto de ácido, especialmente el resto de un fuerte ácido inorgánico u orgánico, por ejemplo, de un hidrácido de halógeno o de un sulfonácido orgánico. El sustituto de alquilo o aralquilo, sin embargo, también puede estar ya situado en el grupo o-amino del material de partida, en cuyo caso R_1 se hace idéntico a R_2 .

Si no se hubiese partido ya de derivados cuaternarios de amonio de la combinación II, el producto (I) puede convertirse posteriormente, de manera conocida en sí, en un derivado cuaternario de amonio, por ejemplo, por tratamiento con alquilhalogénidos, dialquilsulfatos o ésteres alquílicos de ácido sulfónico.

Las bases obtenidas según el invento pueden obtenerse en forma libre, así como también en forma de sus sales, por ejemplo, de hidrácidos de halógeno, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleínico, ácido tártrico o ácido toluolsulfónico.

Las sustancias obtenidas de la manera descrita son combinaciones nuevas, que encuentran utilización como materias eficaces en productos medicinales.

Ejemplo 1.

El compuesto 2-amino obtenido por hidratación catalítica de 23,3 g de éster etílico de $N-\beta$ -dimetil-amino-etil-2-nitro-difenilamin-2'-carbonácido, se recibió en



261010

500 ml de xilol. Se destiló el xilol durante 4 horas separán-
le a presión ordinaria y se desecó el residuo totalmente al va-
cío. Por cocción con 200 ml l-n de ácido acético en presencia
de carbón activo, filtrado y subsiguientemente alcalizado con
amoníaco se obtuvo una resina básica que al dejarla reposar se
hizo cristalina. Se separó el producto, se lavó con agua y se
transformó por cristalización desde agua-metanol 1:1, obtenién-
dose 9,7 g (53% de la teoría) de 5- β -dimetilamino-etil-11-oxi-
5-dibenzo-[b,e] [1,4]-diacepina en forma de granos sólidos con
el punto de fusión 195-196°C.

Ejemplo 2.

El producto crudo obtenido por hidratación catalítica de 12,5 g de éster etílico de N- γ -dimetilamino-propil-2-nitro-difenilamin-2'-carbonácido, se calentó al va-
cío durante 2 horas a 200°C. El aislamiento de la base cíclica separada como en el ejemplo 1 del acetato, se efectuó por extracción con éter. Se obtuvo 5,8 g (59% de la teoría) de 5- γ -dimetilamino-propil-11-oxi-5-dibenzo-[b,e] [1,4]-diacepina con el punto de fusión 141-144°C (de acetona-éter de petróleo 1:3).

Ejemplo 3.

El producto obtenido por hidratación catalítica de 7,35 g de éster metílico de N- β -dimetilamino-etil-2-nitro-5-cloro-difenilamino-2'-carbonácido se trató como en el ejemplo 1. La base cíclica separada del acetato se extrajo con cloroformo, obteniéndose 3,34 g (54% de la teoría) de N- β -



6.-

261010

dimetilamino-etil-7-cloro-11-oxi-5-dibenzo-[b,e] [1,4]-diacepina en forma de prismas rojizos con el punto de fusión 197-198°C (de acetona-éter de petróleo 1:3).

Ejemplo 4.

b Con igual proceder que en el ejemplo 3 se obtuvo del producto de hidratación de 8,95 g de éster metílico de N- γ -dimetilamino-propil-2-nitro-5-cloro-difenilamin-2'-carbonácido, una 5- γ -dimetilamino-propil-7-cloro-11-oxi-5-dibenzo-[b,e] [1,4]-diacepina no cristalizable que se aisló de metanol-éter 1:3 en forma de su hidrocioruro con la temperatura de descomposición 244-245°C con rendimiento de 4,71 g (correspondiente a 56% de la teoría).

Ejemplo 5.

15 Con igual proceder que en el ejemplo 2 se obtuvo del producto de hidratación de 5,0 g de éster etílico N- β -dimetilamino-etil-2-nitro-4-cloro-difenilamin-2'-carbonácido 1,18 g (44% de la teoría) de b- β -dimetilamino-etil-8-cloro-11-oxi-5-dibenzo-[b,e] [1,4]-diacepina con el punto de fusión 180-184°C (de éter-éter de petróleo 1:3).

20 Ejemplo 6.

Con igual proceder que en el ejemplo 2 se obtuvo del producto de hidratación de 6,42 g de éster etílico de N- γ -dimetilamino-propil-2-nitro-4-cloro-difenilamin-2'-carbonácido 2,20 g (42% de la teoría) de 5- γ -dimetilamino-propil-8-cloro-11-oxi-5-dibenzo [b,e] [1,4]-diacepina con el punto de fusión 184-187°C (de éter-éter de petróleo 1:3).

25



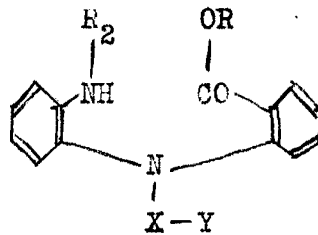
7.-

N O T A.-

261010

La presente patente de invención comprende las siguientes reivindicaciones:

1.- Procedimiento para la preparación de compuestos heterocíclicos sustituidos con una base, caracterizado porque se ciclizan o-amino-o'-carboxi-difenilaminas, que adicionalmente pueden ser sustituidas en los anillos de benzol, de la fórmula



significando R hidrógeno o un grupo bajo de alquilo, R₂ hidrógeno, un grupo alquilo con un máximo de 5 átomos de C o un grupo de aralquilo, dado el caso sustituido, X una cadena de carbono normal o ramificada con un máximo de 5 átomos C e Y un grupo amino dialquilado o un grupo de cicloalquilamino, conteniendo dado el caso ulteriores hetero-átomos, o derivados cuaternarios de ellas.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque R₂ significa hidrógeno y porque en el producto cíclico se introduce posteriormente un grupo alquilo con un máximo de 5 átomos o un grupo de aralquilo, dado el caso sustituido.



8.-

261010

3.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado porque se parte de la amina terciaria y se convierte el producto ciclizado posteriormente en el derivado cuaternario de amonio.

5

4.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 2 o 3, caracterizado porque los productos se obtienen en forma de sus sales, con los ácidos apropiados.

5.- Procedimiento para la preparación de compuestos heterocíclicos sustituidos con una base.

10

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva.

Consta esta memoria de ocho hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 14 de Septiembre de 1960.