



261028

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

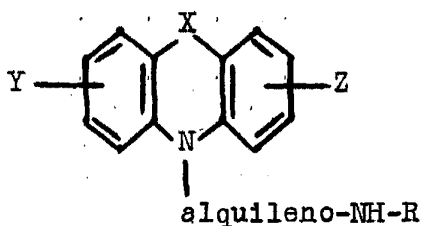
por "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS N-HETEROCICLICOS", a favor de la firma suiza J. R. GEIGY A.G., domiciliada en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

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

5. Se ha descubierto, de manera sorprendente, que los derivados del iminodibencilo (10,11-dihidro-5H-dibenzo[*b,f*]azepina) y del iminoestilbeno (5H-dibenzo[*b,f*]azepina) de la fórmula general



261028



en la que X significa el grupo etileno o vinileno -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- o -CH=CH-,

Y representa hidrógeno, un átomo de halógeno o un radical alkilo de bajo peso molecular,

5. Z representa hidrógeno, un átomo de halógeno o un radical alkilo de bajo peso molecular,

alquileno representa un radical alquileno de cadena recta o ramificada con 2 a 6 átomos de carbono, y

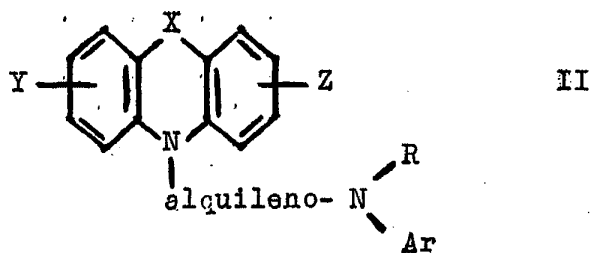
R representa un radical alkilo o alquenilo de

10. bajo peso molecular o un radical cicloalkilo,

poseen valiosas propiedades farmacológicas, y en particular actividad antialérgica, espasmolítica, anticonvulsiva y sedante.

Los nuevos compuestos de la fórmula general I pueden prepararse hidrogenolizando, por ejemplo en presencia de níquel Raney o catalizadores de metal noble, compuestos de la fórmula general

15.

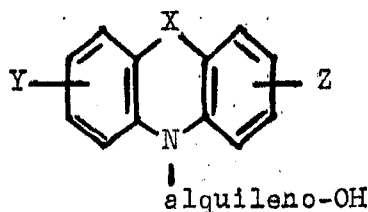


en la que Ar significa un radical arilmetilo, y en particular el radical bencilo, y X, Y, Z, alquileno y R tienen el significado indicado antes.

20.

Las materias de partida de la fórmula general II pueden obtenerse, por ejemplo, mediante reacción de ésteres reaccionables de compuestos hidroxilo de la fórmula general

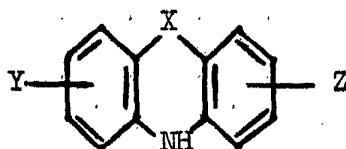
261028



III

5. con N-alkil-arilmetil-aminas, y en particular N-alkilbencilaminas. Aunque este procedimiento, partiendo de compuestos de la fórmula general III necesita hasta llegar a las materias finales dos etapas, puede ser interesante a causa de que se evitan productos secundarios terciarios con dos radicales iminodibencilo en la molécula. Las materias de partida de la fórmula general II pueden obtenerse también de otra manera, por ejemplo mediante reducción de 5-(N-alkilbenzoilaminoalkil)-iminodibencilos con hidruro de litio-aluminio, o por condensación de iminodibencilo, eventualmente substituído, de la fórmula general

10.



IV

con un éster reaccionable de un N-arilmetil-alkilaminoalcohol.

15. 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, las bases secundarias obtenibles conforme a este

20.

261028



invento forman sales solubles en agua.

El ejemplo que se da a continuación tiene por objeto aclarar con mayor detalle la preparación de los nuevos compuestos. En él 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.

10. Se hidrogenan durante 2 horas a 80° de temperatura y 30 atmósferas de presión, 8,5 partes de 5-(alfa-N-bencil-N-metilaminometil-etil)-iminodibencilo, 190 partes de dioxano, 10 partes de agua y 10 partes de níquel Raney. La solución reaccional, una vez libre del catalizador, se concentra. El residuo contiene el 5-(alfa-metilaminometil-etil)-iminodibencilo buscado, que después de transformación de las bases brutas en los clorhidratos por cristalización fraccionada de la mezcla de sales, por ejemplo en metanol-éter, se aísla en forma de clorhidrato con punto de fusión de 226°.

15.

20. De manera análoga se obtiene a base de 5-(alfa-N-bencil-N-ciclopentilaminometil-isobutil)-iminodibencilo el 5-(alfa-ciclopentilaminometil-isobutil)-iminodibencilo.

20.

25. El 5-(alfa-metilaminometil-etil)-iminodibencilo se puede separar también en forma de la acetamida correspondiente, si se tratan las bases brutas con cloruro de acetilo según Schotten-Baumann, se filtran sobre 60-100 partes de óxido de aluminio las porciones neutras formadas, en solución bencénica, se concentra el filtrado bencénico y se cristaliza el residuo en éter/éter de petróleo. Resulta el

30. 5-(alfa-N-metil-acetamidometil-etil)-iminodibencilo, de punto de fusión 84-85°.

25.

30.



261028

De manera análoga pueden prepararse:

- el 5-(gamma-metilamino-propil)-iminoestilbeno (punto de fusión del clorhidrato, 205-206°);
- el 5-(gamma-metilamino-propil)-iminodibencilo (punto de fusión del clorhidrato, 214-218°);
5. el 5-(beta-metilamino-etil)-iminodibencilo (punto de fusión del clorhidrato, 214-216°);
- el 5-(gamma-etilamino-propil)-iminodibencilo (punto de fusión del clorhidrato, 246°);
10. el 3,7-dicloro-5-(gamma-etilamino-propil)-iminodibencilo (punto de fusión del clorhidrato, 174°);
- el 5-(gamma-etilamino-propil)-iminoestilbeno (punto de fusión del clorhidrato, 153°);
- el 5-(gamma-n-butilamino-propil)-iminoestilbeno (punto de fusión del clorhidrato, 153°);
15. el 5-(gamma-n-butilamino-propil)-iminodibencilo (punto de fusión del clorhidrato, 120°);
- el 5-(gamma-isopropilamino-propil)-iminodibencilo (punto de fusión del clorhidrato, 253°);
20. el 5-(gamma-alilamino-propil)-iminoestilbeno (punto de fusión del clorhidrato, 150-152°);
- el 5-(alfa-etilaminometil-etil)-iminodibencilo (punto de fusión del clorhidrato, 242-243°);
- el 5-(alfa-etilaminometil-isobutil)-iminodibencilo (punto de fusión del clorhidrato, 223-224°);
25. el 5-(alfa-etilaminometil-n-amil)-iminodibencilo (punto de fusión del clorhidrato, 160°);
- el 5-(alfa-isopropilamino-etil)-iminodibencilo, de punto de ebullición<sub>0,05</sub> 170-173°;
30. el 5-(alfa-ciclohexilamino-etil-isobutil)-iminodibencilo;



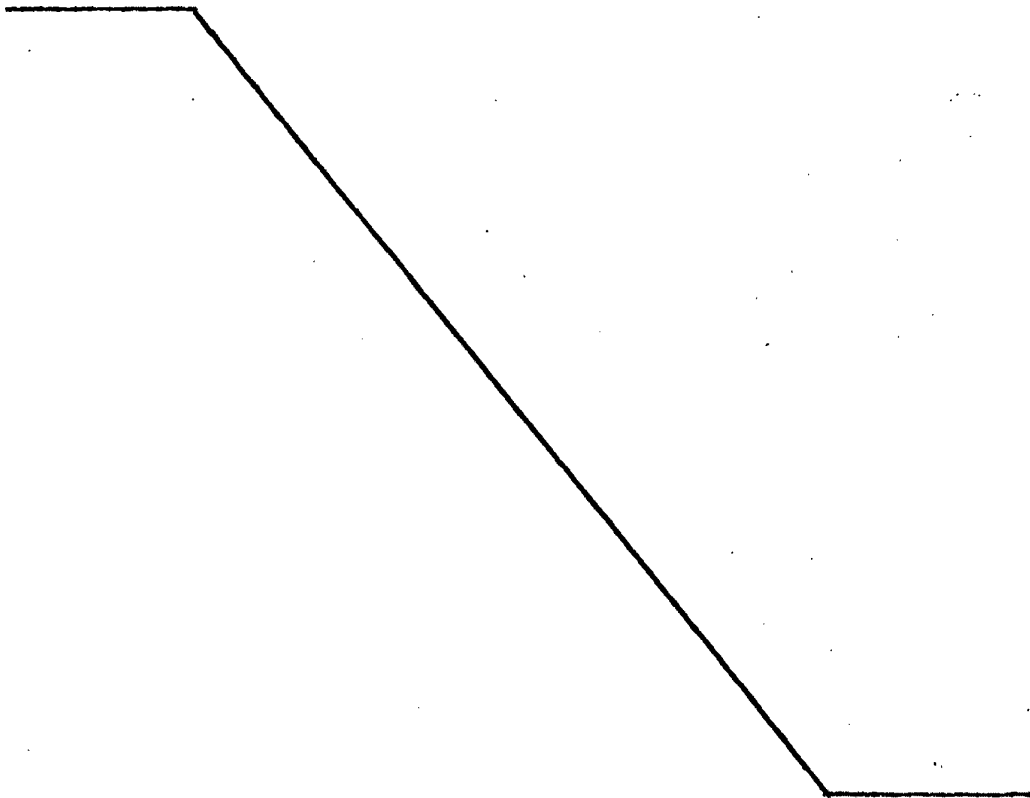
261028

el 3-cloro-5-(alfa-ciclopentilaminometil-etil)-iminodibencilo;

el 3-etil-5-(gamma-isopropilamino-propil)-iminoestilbeno; y

el 2,8-dimetil-5-(gamma-metilamino-propil)-iminoestilbeno.

5. 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 alcanzaré igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, realizarse con los medios y aparatos más adecuados,
10. por quedar todo ello comprendido dentro del espíritu de las reivindicaciones.



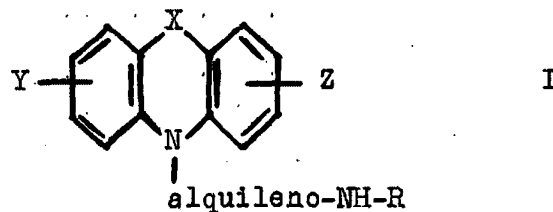


261028

N O T A

Descrito el objeto de la invención se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones con prioridad suiza nº 77 806 del 4 de Septiembre de 1959:

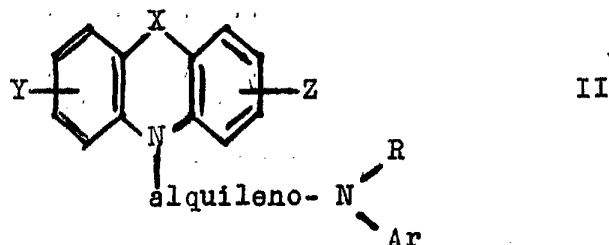
1. Procedimiento para preparar compuestos N-heterocíclicos de la fórmula general
- 5.



en la que X significa el grupo etileno o vinileno  $-CH_2-CH_2-$  o  $-CH=CH-$ ,

- Y representa hidrógeno, un átomo de halógeno o un radical alkilo de bajo peso molecular,
10. Z representa hidrógeno, un átomo de halógeno o un radical alkilo de bajo peso molecular,
- alquileno representa un radical alquileno de cadena recta o ramificada con 2 a 6 átomos de carbono, y
- R representa un radical alkilo o alqueno de bajo peso molecular o un radical cicloalkilo,
- 15.

procedimiento que se caracteriza por el hecho de que se hidrogenoliza un compuesto de la fórmula general



261028



en la que Ar significa un radical arilmetilo y X, Y, Z, alquileno y R tienen el significado indicado antes.

2. Procedimiento para preparar compuestos N-heterocíclicos.

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

Madrid, a 3 de Septiembre de 1960.

J. R. GEIGY A.G.

p. a.

JAIMÉ IBERN DIBALLES

P.P.

