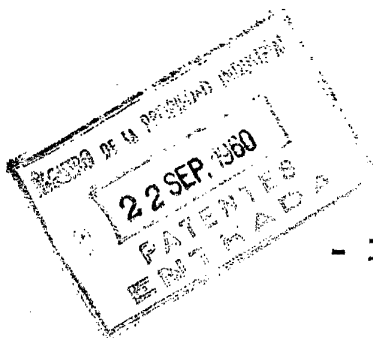


C.G.



- 1 -

2611942
Cas 110



261194

Memoria Descriptiva

para

una patente de Invención
por veinte años en España

a favor de la r.s.

Dr. A Wander S.A.

- sociedad suiza -

residente en

Berna (Suiza)

Monbijoustrasse 115

por:

" PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE COMPUESTOS HETEROCICLICOS
SUSTITUIDOS CON UNA BASE "

=====

Prioridad de solicitud patente suiza N^o 78520 del día 22 de
Septiembre de 1959.

=====

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

=====

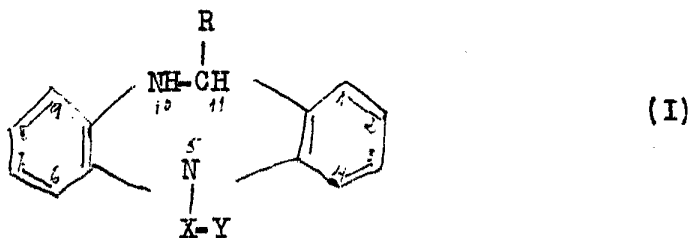


2.-

261194

El objeto del invento es un procedimiento para la preparación de compuestos de diazepina, dado el caso alquilizados, aralquilizados o acilizados en la posición 10 y sustituidos en los anillos de benzol, de la formula

5



10

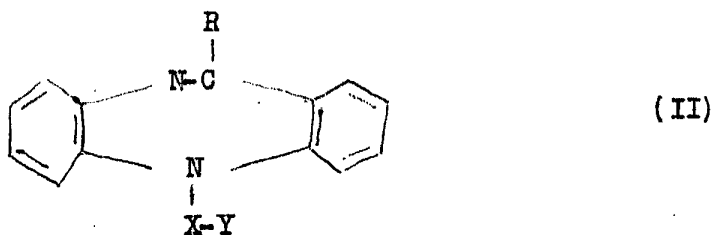
significando X una cadena de carbono normal o ramificada con un máximo de 5 átomos de C, Y un grupo amino dialquilizado, por ejemplo, un grupo dimetilamino o dietilamino, o un grupo cicloalquilamino conteniendo dado el caso ulteriores heteroátomos, por ejemplo un grupo pirrolidino, piperidino, morfolino o N₂-metil-piperacino, y R hidrógeno, un grupo alquilo con un

15

máximo de 5 átomos C, o un grupo arilo o aralquilo, dado el caso sustituido, de derivados cuaternarios de amonio de los mencionados compuestos, así como de sales de estas bases.

20

Se obtienen estos compuestos por hidratación de compuestos de diazepina, dado el caso sustituidos en los anillos de benzol, de la formula





261194

o de derivados cuaternarios de amonio de tales compuestos de diacepina. Pueden manifestarse como sustitutos en los anillos de benzol, por ejemplo, átomos de halógeno o grupos de alquilo-alcoxi o alquilmereapto conteniendo de 1 a 3 átomos de C.

5 La hidratación se efectúa adecuadamente con hidrógeno y catalizadores de metal, por ejemplo catalizadores de níquel o de cuprocromito o mediante el empleo de hidruros complejos, preferentemente de hidruro de litio-aluminio.

10 El producto de hidratación puede alquilizarse, aralquilizarse o acilizarse seguidamente en la posición 10, por ejemplo tratándole, después de previa metalización, con un halogenuro de alquilo con 1 a 5 átomos de C, con un halogenuro de aralquilo dado el caso sustituido, o con un halogenuro de carbonácido. Si no se partió de un derivado cuaternario de amonio del compuesto II, puede transformarse el pro-
15 ducto también posteriormente en el derivado cuaternario de amonio, por ejemplo, por tratamiento con sulfatos de dialquilo, halogenuros de alquilo o ésteres alquílicos de ácido sulfónico.

20 Los compuestos según la formula I, respectivamente sus derivados cuaternarios de amonio, pueden obtenerse, tanto en forma de las bases libres, como también en forma de sus sales, con ácidos adecuados, como hidrácidos de halógeno, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico,
25 ácido maleínico, ácido tártrico o ácido teluolsulfónico.

Las sustancias de partida (II) se obtienen por ejemplo por ciclo-deshidratación de N-(-X-Y)-o-acilamino-



4.-

26 1 194

difenilaminas en presencia de ácido polifosfórico.

Las sustancias obtenidas de la manera descrita son compuestos nuevos que hallan utilización como materias eficaces en productos medicinales.

5

Ejemplo 1

10

A 1,0 g de hidruro de litio-aluminio en 30 ml de tetrahidrofurano absoluto se agregó por goteo agitando durante 20 minutos una solución de 1,40 g de 5- γ -dimetilamino-propil-5-dibenzo-(b,e) (1,4)-diacepina en 35 ml de tetrahidrofurano absoluto. Agitando se calentó después durante 3 horas en contracorriente, destruyendo después el hidruro de litio-aluminio excedente con éster acético, desecando la mezcla de reacción en el vacío. El residuo se distribuyó entre agua y éter. Después de separar hidróxidos inorgánicos por filtrado, se

15

aisla el producto básico por extracción con ácido acético, precipitado con amoniaco y extracción de la base libre con éter. Se obtuvo 1,02 g (72% de la teoría) de 5- γ -dimetilamino-propil-10,11-dihidro-5-dibenzo-(b,e) (1,4)-diacepina con el punto de fusión 99-101°C.

20

Ejemplo 2

25

Con igual proceder que en el ejemplo 1 se obtuvo de 6,3 g de 5- β -dimetilamino-etil-7-cloro-5-dibenzo-[b,e] [1,4]-diacepina, 4,7 g de 5- β -dimetilamino-etil-7-cloro-10,11-dihidro-5-dibenzo-[b,e] [1,4]-diacepina en forma de prismas gruesos de punto de fusión de 114-116°C (de éster éter de petróleo).



26 194

Ejemplo 3

5 Con igual proceder que en el ejemplo 1 se obtuvo de 5,8 g de 5- γ -dimetilamino-propil-7-cloro-5-dibenzo- $[b,e]$ $[1,4]$ -diacepina, 4,5 g de 5- γ -dimetilamino-propil-7-cloro-10,11-dihidro-5-dibenzo- $[b,e]$ $[1,4]$ -diacepina en forma de cristales granulados con punto de fusión 114-116°C (de éter-éter de petróleo).

Ejemplo 4

10 Con igual proceder que en el ejemplo 1 se obtuvo de 4,3 g de 5- β -dimetilamino-etil-7-cloro-11-metil-5-dibenzo- $[b,e]$ $[1,4]$ -diacepina, 2,9 g de d,l-5- β -dimetilamino-etil-7-cloro-10,11-dihidro-11-metil-5-dibenzo- $[b,e]$ $[1,4]$ -diacepina en forma de granos gruesos con punto de fusión de 104-106°C (de éter-éter de petróleo).

Ejemplo 5

15 20 g de 5- β -dimetilamino-etil-11-metil-5-dibenzo- $[b,e]$ $[1,4]$ -diacepina se sacudieron en presencia de 4 g de níquel Raney, 1 g de paladio sobre carbón (5%) y 9 g de perlas hidróxido potásico en 140 ml de metanol a temperatura ambiente con ligera sobrepresión, en atmósfera de hidrógeno hasta la detención de la absorción de hidrógeno.

20

Después de desprendimiento del catalizador y concentración en vacío se distribuyó el residuo entre éter y agua, se lavó la solución etérica con agua y se elaboró de la manera usual. Al recrystalizar desde éter-éter de petróleo clarificando con óxido de aluminio, se obtuvo 16 g de d,l-5- β -dimetilamino-etil-10,11-dihidro-11-metil-5-dibenzo- $[b,e]$ $[1,4]$ -

25



6.-

261194

en forma de prismas blancos con el punto de fusión de 75-76°C.

A 2,5 g de este producto se añadieron, en 40 ml de acetona, 1,12 g de dimetilsulfato. Después de dejar reposar durante 6 horas se hizo la separación y se recristalizó desde éter acético de isopropanol, obteniéndose 2,7 g del correspondiente metosulfato en forma de agujas prismáticas con el punto de fusión 204-208°C.

4,5 g de la d,l-5- β -dimetilamino-etil-10,11-dihidro-11-metil-5-dibenzo- [b,e] [1,4] -diacepina se calentaron en contracorriente con 30 cm de anhídrido acético durante 4 horas. Después de evaporar al vacío y disolución del residuo en agua se dejó libre la base con amoníaco y se recibió en éter. La solución etérica se elaboró de la manera usual. Por recristalización desde acetona-éter de petróleo mediante clarificación con óxido de aluminio se obtuvo 3,8 g del correspondiente compuesto 10-acetilo en forma de prismas débilmente amarillentos con el punto de fusión de 126-128°C.

Por tratamiento con cloruro de benzoilo en piridina a la temperatura ambiente y elaboración de la manera usual, se obtuvo el derivado de benzoilo de d,l-5- β -dimetilamino-etil-10,11-dihidro-11-metil-5-dibenzo- [b,e] [1,4] -diacepina, punto de fusión 97,5-98°C (de éter-éter de petróleo).

Ejemplo 6

Con igual proceder que en el ejemplo 5 se obtuvo de 33 g de 5- γ -dimetilamino-propil-11-metil-5-dibenzo- [b,e] [1,4] -diacepina, 27,6 g de d,l-5- γ -dimetilamino-propil-



7.-

261194

10,11-dihidro-11-metil-5-dibenzo- [b,e] [1,4] -diacepina en forma de un aceite amarillento fluido espeso con el punto de ebullición de 158-164°C/0,04 Torr., que se pudo cristalizar desde éter de petróleo con el punto de fusión de 86-88°C.

5 Con igual forma de proceder que en el ejemplo 5 se obtuvo el metosulfato de esta base en forma de prismas blancos con el punto de fusión de 203-204°C (de metanol-éter).

10 El compuesto 10-acetilo preparado según el ejemplo 5, con punto de ebullición de 175-185°C/0,07 Torr. pudo cristalizarse desde éter-éter de petróleo con el punto de fusión de 81-82°C. El hidrocloruro de ello mostró un punto de fusión de 154-155°C (de acetona-éster acético).

Ejemplo 7

15 De 10 g de 5-β-dimetilamino-etil-11-fenil-5-dibenzo- [b,e] [1,4] -diacepina se obtuvo con igual proceder que en el ejemplo 5, 7,6 g de d,l-5-β-dimetilamino-etil-10,11-dihidro-11-fenil-5--dibenzo- [b,e] [1,4] -diacepina en forma de prismas gruesos con el punto de fusión de 159-160°C (de acetona-éter de petróleo).

20 A partir de 2,9 g de la base arriba mencionada se obtuvo con igual procedimiento que en el ejemplo 5, 3,7 g de metosulfato en forma de prismas blancos con el punto de fusión de 214-219°C (de metanol-éter).

Ejemplo 8

25 Con igual proceder que en el ejemplo 5, se obtuvo de 14 g de 5-γ-dimetilamino-propil-11-fenil-5-dibenzo-



8.-

261194

[b,e] [1,4] -diacepina, un aceite destilable con punto de ebullición de 205-210°C/0,01 mm que desde éter-éter de petróleo, produjo 8,7 g de d,l-5- β -dimetilamino-propil-10,11-dihidro-11-fenil-5-dibenzo- [b,e] [1,4] -diacepina en forma de agujas prismáticas incoloras con el punto de fusión de 125-128°C.

5

Con igual procedimiento que en ejemplo 5 se obtuvo de 2,5 g de esta base, 2,8 g de metosulfato con el punto de fusión de 217-219°C (de metanol-acetona).

- - - - -



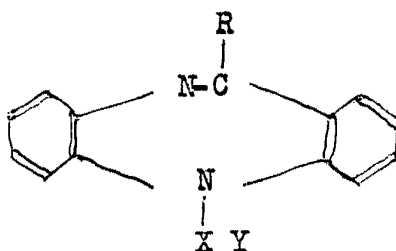
9.-

26.194

N O T A.-
=====

La presente patente de Invención comprende las siguientes reivindicaciones:

5 1.- Procedimiento de preparación de compuestos heterocíclicos sustituidos con una base, caracterizado porque se hidratan compuestos de diacepina, dado el caso sustituidos en los anillos de benzol, de la fórmula



10 significando X una cadena de carbono normal o ramificada con un máximo de 5 átomos C, Y un grupo amino dialquilizado o un grupo de cicloalquilamino conteniendo dado el caso ulteriores heteroátomos, y R hidrógeno, un grupo alquilo con un máximo de
15 5 átomos C, un grupo arilo o aralquilo, dado el caso sustituido, o derivados cuaternarios de amonio de tales compuestos de diacepina.

20 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se efectúa la hidratación con hidruro de litio-aluminio.

3.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque el producto de hidratación se alquiliza, aralquiliza o aciliza en la posición 10.

25 4.- Procedimiento según una de las reivindicaciones



10.-

261194

ciones 1, 2 ó 3, caracterizado porque los productos se obtienen en forma de sus sales, con los ácidos apropiados.

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

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva.

Consta esta memoria de diez hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 22 de Septiembre de 1960.