

265235



P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

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

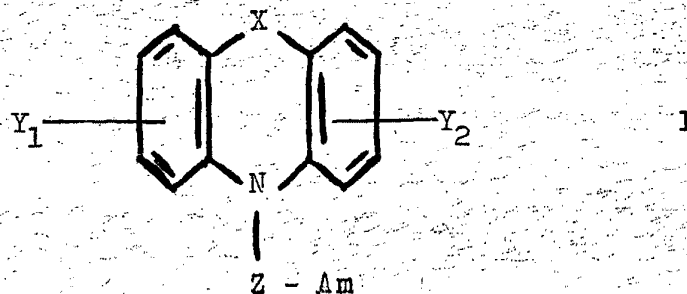
MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para la
preparación de nuevos compuestos N-heterocíclicos dotados
de valiosas propiedades farmacológicas.

Los iminodibencilos e iminoestilbenos substituidos
5. en posición 5 por un radical hexameteniminoalkilo no se
conocían anteriormente. Ahora se ha descubierto que los com-
puestos de esta clase, correspondientes a la fórmula general



265235



en que

X significa el grupo etileno o vinileno, $-CH_2-CH_2-$ o respectivamente $-CH=CH-$,

Y_1 significa hidrógeno, un átomo de halógeno o un radical alquilo o alcoxi inferior,

5. Y_2 significa hidrógeno, un átomo de halógeno o un radical alquilo inferior,

Z significa un radical alquilo de cadena recta o ramificada, con 6 átomos de carbono a lo sumo, y

10. Am significa un radical hexametileno, eventualmente substituido por uno o varios radicales de alquilo inferior,

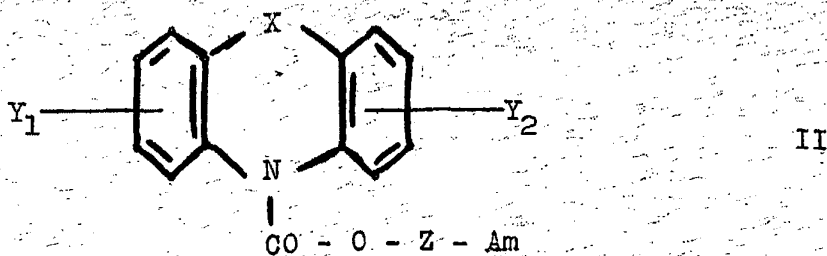
poseen valiosas propiedades farmacológicas, en particular actividad antialérgica, antiemética, anticonvulsiva y sedante,

15. y al mismo tiempo potencian la acción de otras materias medicamentosas, en particular de los narcóticos.

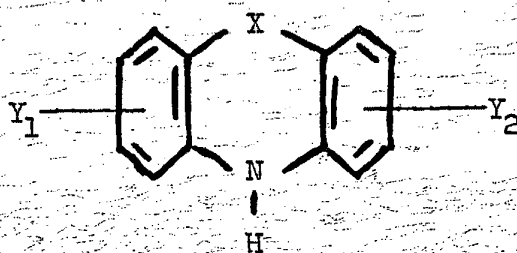
Las sales amónicas cuaternarias que se derivan de las bases terciarias precedentemente definidas, actúan como ganglioplégicos.



Para preparar los nuevos compuestos N-heterocíclicos de la fórmula general I, se calienta hasta el desdoblamiento de un mol de anhídrido carbónico un compuesto de la fórmula general



5. en que X, Y₁, Y₂, Z y Am tienen el significado indicado antes. Los compuestos de la fórmula general II, por su parte, se obtienen por ejemplo haciendo actuar fosgeno sobre compuestos de la fórmula general



10. en que X, Y₁ e Y₂ tienen el significado indicado antes, y haciendo reaccionar los 5-clorocarbonil-iminodibencilos o respectivamente 5-clorocarbonil-iminoestilbenos originados con aminoalcoholes de la fórmula general

265



HO - Z - Am

(IV)

en la que Z y Am tienen el significado indicado antes.

Materiales de partida de la fórmula general III son, además del iminodibencilo y el iminoestilbeno, por ejemplo

5. el 3-cloro-iminodibencilo, el 3-bromo-iminodibencilo, el 3-etil-iminodibencilo, el 3,7-dicloro-iminodibencilo, el 3,7-dimetil-iminodibencilo, el 3-cloro-iminoestilbeno, el 3-bromo-iminoestilbeno, el 3,7-dicloro-iminoestilbeno y el 3,7-dimetil-iminoestilbeno.

10. Como ésteres reaccionables de aminoalcoholes de la fórmula general IV cabe considerar en particular los haluros, de los que merecen mencionarse en detalle: el cloruro etílico de hexametenimino, el cloruro propílico de hexametenimino, el cloruro isopropílico de hexametenimino, el cloruro propílico de gamma-hexametenimino, el cloruro n-butílico de hexametenimino,
15. el cloruro etílico de beta-(2-metil-hexametenimino), el cloruro propílico de gamma-(2-metil-hexametenimino), el cloruro propílico de gamma-(4-metil-hexametenimino), el cloruro propílico de gamma-(2-etil-hexametenimino), el cloruro propílico de gamma-(2-n-propil-hexametenimino) y el
20. cloruro propílico de gamma-(3,4-dimetil-hexametenimino), así como los bromuros y yoduros correspondientes.

25. Otros materiales de partida apropiados, son por ejemplo, el cloruro n-butílico de gamma-hexametenimino que se obtiene partiendo del 1,3-butilenglicol por reacción con cloruro de acetilo para formar 3-cloro-n-butil-acetato, reacción de éste con hexametenimina y transformación del gamma-hexameten-iminobutanol originado en el cloruro, y el clo-



ruro beta-metil-propílico de gamma-hexametilenimino obtenible por adición de ácido bromhídrico a cloruro de beta-metililo y reacción del cloruro propílico de gamma-bromo-beta-metilo originado con hexametilenimina.

5. Por adición de ésteres reaccionables, en particular haluros o sulfatos, de alcoholes alifáticos o aralifáticos, por ejemplo de yoduro de metilo, sulfato de dimetilo, bromuro de etilo, yoduro de etilo o cloruro de bencilo, se originan de las aminas terciarias de la fórmula general I, de manera ordinaria, compuestos amónicos monocuaternarios en que reacciona el grupo Am.
- 10.

- 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 maleico, el ácido tartárico, el ácido benzoico y el ácido ftálico, las bases terciarias forman sales que son en parte solubles en agua.
- 15.

- El ejemplo que sigue tiene por objeto explicar con mayor detalle la preparación de los nuevos compuestos. En él, las partes significan partes en peso, y éstas se refieren a los volúmenes como los gramos a los centímetros cúbicos. Las temperaturas están registradas en grados Celsius.
- 20.

EJEMPLO

25. Se disuelven juntas, en 100 volúmenes de tolueno, 12,85 partes de cloruro del ácido iminodibencil-5-carboxílico y 19 partes de gamma-hexametileniminopropanol (preparado por hidrogenación de éster etílico del ácido gamma-hexametileniminopropiónico con LiAlH_4 en éter, p. eb. $117-124^\circ$).
- 30.



205235

La mezcla se mantiene durante 20 horas en reflujo vivo. Después del enfriamiento, se succiona del clorhidrato de gamma-hexametilen-iminopropanol originado. El residuo es un aceite incoloro, que se compone de éster (gamma-hexametilenimino)-propílico del ácido iminodibencil-5-carboxílico. El clorhidrato, preparado con ácido clorhídrico alcohólico, funde a 161-163° (en etanol absoluto).

5.

16 partes del éster (gamma-hexametilenimino)-propílico del ácido iminodibencil-5-carboxílico se mantienen durante 1 1/2 horas a 180-250° con presión de 15 Torr. Después de cesar el desprendimiento de CO₂, se destila, con lo que se obtiene el 5-(gamma-hexametilenimino-propil)-iminodibencilo, de punto de ebullición 149°/0,0005 Torr - 193°/0,003 Torr.

10.

El clorhidrato, preparado con ácido clorhídrico alcohólico, funde a 184-187° (en etanol absoluto).

15.

De manera análoga se obtiene:

-el 5-(gamma-hexametilenimino-n-butil)-iminoestilbeno, de p. eb. 0,03 200-205°,

-el 5-(gamma-hexametilenimino-n-butil)-iminodibencilo, de p. eb. 0,035 195-202°,

20.

-el 5-(gamma-hexametilenimino-beta-metil-propil)-iminodibencilo, de p. eb. 0,05 220-231°; clorhidrato, p. f. 168-172° (acetona),

-el 5-(gamma-hexametilenimino-propil)-3-cloro-iminodibencilo, de p. eb. 0,05 230-240°,

25.

-el 5-(gamma-hexametilenimino-propil)-3,7-dicloro-iminodibencilo, de p. eb. 0,05 230-240°, p. f. 57-58° (en acetona).



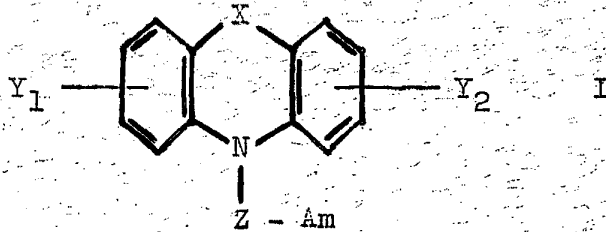
N O T A

255235

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridades suizas Nº 2153/60 del 26 de febrero de 1.960 y Nº 1805/61 del 15 de febrero de 1.961, existiendo en ambas unidad de invención.

5.

1. Procedimiento para la preparación de nuevos compuestos N-heterocíclicos, caracterizado por prepararse compuestos de la fórmula general



en que

10.

X significa el grupo etileno o vinileno, $-CH_2-CH_2-$ o respectivamente $-CH=CH-$,

Y_1 significa hidrógeno, un átomo de halógeno o un radical alquilo o alcoxi inferior,

Y_2 significa hidrógeno, un átomo de halógeno o un radical alquilo inferior,

15.

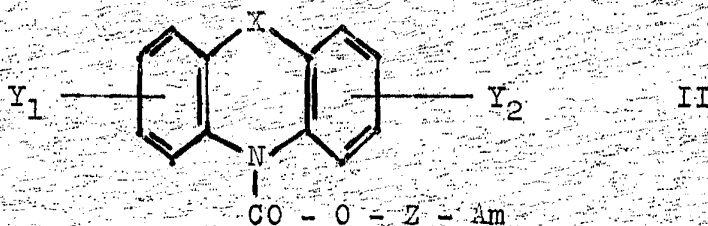
Z significa un radical alquileo de cadena recta o ramificada, con 6 átomos de carbono a lo sumo, y

Am significa un radical hexametenimino, eventual-

265235



mente substituido por uno o varios radicales alquilo inferiores, así como, si se desea, sus sales o compuestos amónicos cuaternarios, calentando un compuesto de la fórmula general



5. en que X, Y₁, Y₂, Z y Am tienen el significado indicado antes, hasta el desdoblamiento de un mol de anhídrido carbónico.

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

10. Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de ocho páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 25 de febrero de 1.961.

J.R. GEIGY A.G.

P. a.

JANME IBERN ENRALLE

P.P.

R/pp.
tr:sb.