

269845



269845

Memoria Descriptiva

para

una Patente de Invención
por veinte años en España

a favor de

la r.s. Dr. A. Wander A.G.
(sociedad suiza)

residente en

Berna (Suiza), Monbijoustrasse 115

por:

" PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE HETEROCICLOS
BASICAMENTE SUSTITUIDOS "

=====

PRIORIDAD: Solicitud patente suiza 9276/60 del 16-8-1960
Solicitud patente austriaca 13542/60 del 2-12-1960

=====

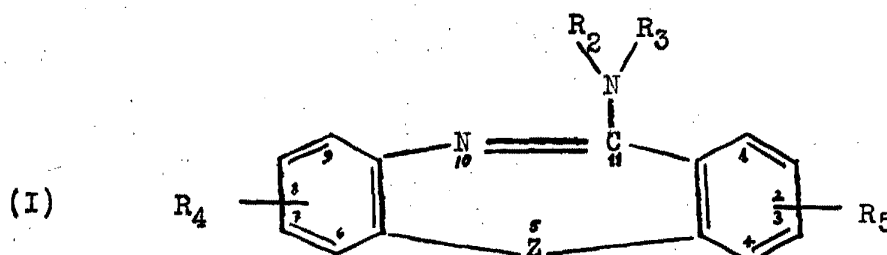
INVENTORES: Dr. Jean Schmutz
Dr. Fritz Hunziker (de nacionalidad suiza)
Don Ernst Fischer

=====



269845

El invento tiene por objeto un procedimiento para la preparación de amidinas de la serie 5-dibenzo-(b,e) (1,4)-diacepina según la fórmula I:



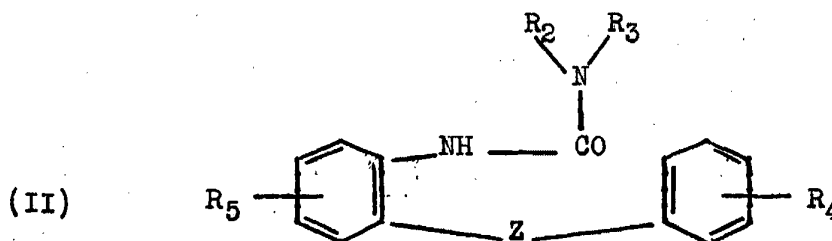
de sales de adición así como de derivados de amonio cuaternarios de las mismas. En la fórmula I Z significa un átomo de azufre, un grupo sulfóxido (-SO-) o un grupo amino de la fórmula -(N-R₁)-, en donde R₁ representa hidrógeno, un grupo disociable, por ejemplo un grupo acil, un grupo alquilo o un grupo alquenil con uno á cinco átomos C o un grupo -X-Y, en el que X representa una cadena normal o ramificada de hidrocarburos con 1 á 5 átomos C, Y un grupo amino dialcoholado, por ejemplo un grupo dimetilamino o dietilamino, o un grupo cicloalquilamino conteniendo eventualmente más heteroátomos, en particular O, S ó N, el cual puede tener átomos C aislados juntamente con X, en cuyo caso los átomos de nitrógeno en anillo pueden llevar, a su vez, hidrógeno, grupos alquilo, hidroxialquilo o alcoxialquilo, por ejemplo un grupo pirrolidino, piperidino, morfolino o N₂-metilpiperacino. R₂ y R₃ son iguales o diferentes y significan hidrógeno, grupos arilo o aralquilo, los cuales pueden tener sustituyentes de la misma clase que R₄, restos alquenilo o alquilo con 1 a 5 átomos C, los cuales forman eventualmente en común un anillo que, como otros heteroátomos, puede contener O, S



209845

ó N, en donde N puede llevar, a su vez, hidrógeno o un grupo alquilo, hidroxialquilo o alcoxialquilo, o por último grupos amino o aminoalquilo los cuales pueden estar alcoholados. R₄ y R₅ son iguales o diferentes y significan hidrógeno, átomos de halógeno, grupos hidroxilo, grupos alquilo, alcoxi o alquilmerscapto conteniendo 1 a 3 átomos C, o grupos trifluormetil.

Se obtienen estas combinaciones sometiendo a un derivado de urea correspondiente a la fórmula (II)



en donde Z, R₂, R₃, R₄ y R₅ tienen el significado citado anteriormente, con la salvedad de que R₁ no puede ser hidrógeno, a a condiciones deshidratantes, por ejemplo mediante una actuación de varias horas de agentes deshidratantes, tales como dicloruro de zinc, cloruro de aluminio, tetracloruro de estaño, ácido fosfórico y similares, eventualmente en presencia de un disolvente inerte con un punto de ebullición apropiado, tal como benzol, toluol, etc. pero de preferencia por calentamiento con oxiclорuro de fósforo en toluol conforme a la reacción Bischler-Napieralski.

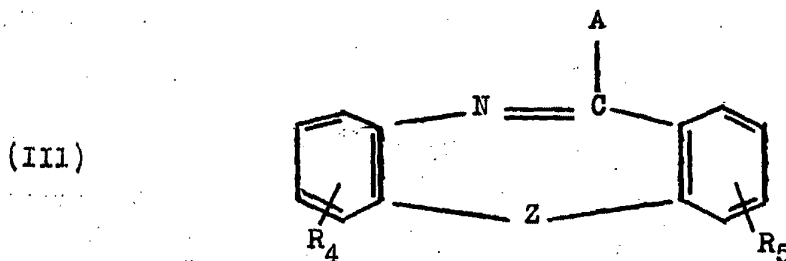
Aquellos productos en los que R₁ es hidrógeno, se obtienen según este procedimiento a partir de las correspondientes combinaciones con un grupo dissociable, por ejemplo



269845

un grupo acil, en la posición 5, el cual es disociado después de que se ha llevado a cabo el cierre de anillo.

Otro procedimiento para la preparación de las combinaciones sugeridas por el invento consiste en hacer reaccionar un derivado de diacepina de la fórmula III



en donde Z, R₄ y R₅ tienen el significado anteriormente citado y donde A representa un átomo de halógeno o un grupo alcoxi o alquiltio que tenga a lo sumo 3 átomos C, con amoniaco o con una amina primaria o secundaria correspondientemente sustituida de la fórmula HNR₂R₃, por ejemplo dietilamina, piperidina, morfolina, N-metil-piperacina, aminoalquil-dialquilaminas de cadena recta o ramificada, y similares. Para la preparación de aquellos productos en los que Z es un átomo de azufre, un grupo sulfóxilo o un grupo amino terciario, se emplean de preferencia imidhalogenuros como sustancias de partida, mientras que para la preparación de productos en los que Z es un grupo amino secundario, es más ventajoso partir de imidotioéteres. Singularmente sorprendente es la excelente capacidad de reacción de los imidhalogenuros, en los que Z significa azufre.

La reacción del imid-halogenuro, imido-éter o imido-tioéter con la amina se lleva a cabo convenientemente calentando los componentes, con arreglo a sus propiedades físi-



269845

cas, y eventualmente haciendo uso de un diluyente inerte, tal como dioxano, xilol, mesitileno, decalina y similares, durante 1 a 3 días aproximadamente hasta una temperatura de preferencia por encima de 150°C, bien sea por calentamiento por reflujo o empleando el tubo encerrado. La amina se emplea aquí de preferencia en un exceso molar por lo menos el triple mayor; la reacción se cataliza varias veces con ácido, para lo cual se pueden agregar a la mezcla reaccionante varias gotas de ácido acético glacial (por ejemplo 5 gotas en 10 g de la combinación de diacepina). Después de concentrar la mezcla reaccionante se reparte el residuo convenientemente entre éter y agua, y se agota la base formada, por ejemplo por extracción con ácido acético o ácido clorhídrico diluido. De la solución de hidrocloruro o acetato clarificada en caso necesario con carbón, se puede precipitar la base con amoníaco, y caso de que la misma cristalice bien y sea difícilmente soluble en éter, se la puede aislar directamente por filtraje, o sinó recogerla en éter y tratar la solución etérea como de costumbre por lavado con agua y secado con sulfato sódico. El resto de la depuración se realiza por recristalización o por destilación al alto vacío.

Queda bien entendido de que la cadena básica lateral, siempre que R_2 y R_3 no representen hidrógeno al mismo tiempo, puede también introducirse intermitentemente, haciendo reaccionar la combinación de diacepina de la fórmula III primeramente con amoníaco o con una amina primaria, e introduciéndola después R_2 y/o R_3 .



269845

En caso dado también se pueden alcohilar posteriormente otros átomos N de la cadena básica lateral. Siempre que se haya partido de una materia prima correspondiente a la fórmula III con R₁ = hidrógeno, en la posición 5 se puede introducir también posteriormente, en caso dado, un grupo alquilo o alquénilo o un grupo -X-Y.

Finalmente aquellos productos en los que Z representa un grupo sulfóxido pueden obtenerse también oxidando de forma en sí ya conocida un correspondiente derivado de tiacina.

Las bases obtenidas según uno de estos procedimientos son amarillas, en muchos casos cristalizables, por lo demás destilables al alto vacío sin descomposición, y ya por razón del agrupamiento de amidina ($-N=C-N<$) prescindiendo de otros átomos de nitrógeno básicos, poseen suficiente basicidad para formar con ácidos inorgánicos u orgánicos, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido málico, ácido tartárico, ácido toluolsulfónico y similares, sales de adición estables en el agua, en cuya forma se emplean asimismo los productos.

Para obtener los derivados de amonio cuaternarios de las combinaciones según la fórmula I, se puede partir de combinaciones de la fórmula II y III respectivamente que tengan ya átomos de nitrógeno cuaternarios, o bien a los átomos de nitrógeno accesibles a la obtención de derivados cuaternarios se les puede "cuaternizar" posteriormente de forma en sí conocida.



269845

da después de realizada la formación de las bases (I), por ejemplo por tratamiento con uno o dos equivalentes molares de un sulfato de dialquilo, halogenuro de alquilo o éster alquílico del ácido sulfónico.

5 Las sustancias de partida correspondientes a la fórmula II pueden obtenerse según métodos en si conocidos, por ejemplo por reacción de las correspondientes o-amino-difenilaminas con cianato potásico, fosgeno o clorocarbamato y tratamiento subsiguiente con una amina de la fórmula R_2-NH-R_3 .

10 Las combinaciones según la fórmula III empleadas como sustancias de partida se obtienen, por ejemplo, por ciclización térmica de ácidos o-nitro-difenilamino-o'-carboxílicos correspondientemente sustituidos, a lactama, cuya forma tautómera responde a la fórmula III, en donde A es un grupo hidroxilo. Por tratamiento de la lactama, por una parte, con pentasulfuro de fósforo en piridina en ebullición se obtiene la tiolactama amarilla, soluble en lejía alcalina (fórmula III; A = SH; forma tautómera), y de ahí por alcoholación con álcali y sulfato dialcalino, el imido-tioéter (fórmula III; A = S-alquilo), ambas fases con buen rendimiento. Por otra parte, por tratamiento con una mezcla de oxiclorigero de fósforo y pentaclorigero de fósforo, se obtiene de la lactama el imid-clorigero, y en forma correspondiente los otros imid-halogenuros.

20 Las bases, sales y derivados de amonio cuaternarios obtenidos en la forma sugerida por el invento son nuevas combinaciones, las cuales se utilizan como materias activas

25



269845

en medicamentos, principalmente como preparados analgésicos, quimioterapéuticos, antihistamínicos, así como medios antiflogísticos y antiedémicos.

Por ejemplo, la 8-clor-11-N-metil-piperacino-5-dibenzo-(b,e)(1,4)-diacepina obtenida según el ejemplo 30 presenta en la experimentación animal las propiedades de un producto neuropléxico de gran acción analgésica, parasimpatológica y simpátológica. El efecto analgésico se determina en el conejo por medición del umbral del dolor en la excitación eléctrica de la pulpa dental. En la tabla I a continuación se le compara con el efecto de analgésicos ya conocidos.

T A B L A I
=====

Sustancia	Dosis (i.v.)	corriente límite.		Duración del efecto (horas)
		En % de valores de control	En Amp.	
8-clor-11-N-metil-piperacino-5-dibenzo-(b,e)(1,4)-diacepina	1,75 mg/kg	800%	500	5
" " "	0,45 mg/kg	350%	300	1,5
Codeína	7 mg/kg	231%	160	2
d-propixifeno	4 mg/kg	313%	220	1,5
Morfina	3 mg/kg	300%	250	3,5

Hay que tener presente que las cantidades aplicadas de codeína y d-propoxifeno corresponden a 1/7 del DL 50 (ratón) i.v., mientras que la cantidad de combinación de



20045

diacepina necesaria para conseguir un efecto comparable, as-
ciende sólo a 1/150 del DL 50 (ratón) i.v.

EJEMPLO 1

5 7,05 g de N-metil-o-ureido-difenilamina se
hierven bajo reflujo con 15 ml de oxiclورو de fósforo en 140
ml de toluol absoluto durante 3 horas, separándose de ahí un
producto siruposo amarillo-rojizo. Después de evaporar el disol-
vente se descompone el residuo con solución amoniaca diluida,
10 la sustancia orgánica que sale en forma de aceite viscoso se
absorbe en cloroformo, el extracto clorofórmico se lava con
agua, se le seca a través de sulfato sódico y se le concentra
por evaporación. Como residuo se obtienen 6,58 g de resina ama-
rilla, la cual solidifica de forma esponjosa al vacío, y en la
distribución entre éter y ácido clorhídrico diluido pasa vari-
15 as veces al ácido. Del extracto clorhídrico se libera la base
con amoniaco, se la aspira y se la lava con agua. Después del
secado se recrystaliza el producto a partir de acetona-éter
de petróleo, obteniéndose entonces 4,2 g (61% del teórico) de
5-metil-11-amino-5dibenzo-(b,e)(1,4)-diacepina amarilla del
20 punto de fusión de 167-168°C.

La N-metil-o-ureido-difenilamina empleada
como material de partida puede obtenerse en un rendimiento del
90% en forma de agujas del punto de fusión de 181-183°C, si en
una solución acética de N-metil-o-amino-difenilamina se intro-
duce, enfriando simultáneamente, un ligero exceso de cianato
25 potásico y se aspira el precipitado, que se forma después de
la dilución con agua y de dejarlo reposar, se le lava con



269845

ácido clorhídrico diluido y agua que se le recristaliza a partir de acetona-agua.

Se obtienen productos idénticos a los del ejemplo 1, aunque en parte con peor rendimiento, cuando como medios de condensación se emplea ácido fosfórico, cloruro de aluminio o dicloruro de cinc.

EJEMPLO 2

Con el mismo procedimiento que en el ejemplo 1, aunque suprimiendo el disolvente, del correspondiente derivado de urea se obtiene la 11-piperidino-5-dibenzo-(b,e)(1,4)-tiacepina, del punto de fusión de 133-134°C, con un rendimiento del 12% teórico.

EJEMPLO 3

3,5 g de 11-clor-5-dibenzo-(b,e)(1,4)-tiacepina se disuelven en 40 ml de xilol absoluto, se mezclan con 4,3 g de piperidina y durante 5 horas se calientan en reflujo. La mezcla reaccionante se deslie con agua y se la alcaliniza con lejía de sosa concentrada. Se separa la capa de xilol, con agua, se la lava a neutralidad y se la extrae con ácido clorhídrico. Los extractos ácidos se alcalinizan con solución amoniacal concentrada y al aceite resultante se le agota con éter. La solución etérea se lava con agua y se la concentra por evaporación. El residuo se cristaliza a partir de éter-éter de petróleo. Se obtienen 3,4 g 11-piperidino-5-dibenzo-(b,e)(1,4)-tiacepina del punto de fusión de 133-134°C, que es idéntico al del producto del ejemplo 2.

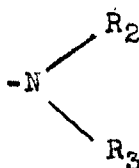


269845

EJEMPLO 4

Siguiendo el procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 3, pero partiendo sin embargo de imido-tioéter y de N-metil-piperacina así como empleando una traza de ácido acético glacial como catalizador se obtiene 11-metil-piperacino-5-dibenzo-(b,e)(1,4)-diacepina, punto de fusión 184-185°C (a partir de acetona-éter de petróleo) con un rendimiento del 87% del teórico.

En forma análoga a los ejemplos descritos más arriba, a partir de las correspondientes sustancias de partida se obtienen los productos mencionados en la siguiente Tabla 2. En la segunda columna se ha indicado el ejemplo según el cual se ha trabajado. La E significa ahí que la reacción no se ha realizado bajo reflujo, sino en el tubo encerrado. En las demás columnas, A significa el resto correspondiente de la combinación de partida de la fórmula III.



es el grupo correspondiente en las combinaciones de la fórmula I y II. R₁, R₄ y R₅ son los correspondientes sustituyentes en las combinaciones de las fórmulas I, II y III; en la última columna significan Ae éter, Pe éter de petróleo, Ac acetona.



TABLA II (1)

Ejem- plo.	Reali- zación según ejem- plo	Amina de partida	A	Z	R ₄ y R ₅
5	3 E	Dietilamina	- SCH ₃	$\begin{array}{c} \diagup \text{N} \diagdown \\ \\ \text{H} \end{array}$	H
6	3	Piperidina	- SCH ₃	$\begin{array}{c} \diagup \text{N} \diagdown \\ \\ \text{H} \end{array}$	H
7	3	Morfolina	- SCH ₃	$\begin{array}{c} \diagup \text{N} \diagdown \\ \\ \text{H} \end{array}$	H
8	3	as-dimetil- etilendiamina	- SCH ₃	$\begin{array}{c} \diagup \text{N} \diagdown \\ \\ \text{H} \end{array}$	H
9	3	as-dietil- etilendiamina	- SCH ₃	$\begin{array}{c} \diagup \text{N} \diagdown \\ \\ \text{H} \end{array}$	H
10	3	\nearrow -dimetilamino- propilamina	-SC ₂ H ₅	$\begin{array}{c} \diagup \text{N} \diagdown \\ \\ \text{H} \end{array}$	H
11	3	\nearrow -morfolino- propilamina	- SCH ₃	$\begin{array}{c} \diagup \text{N} \diagdown \\ \\ \text{H} \end{array}$	H
12	3	1-dimetilamino- propilamina	- SCH ₃	$\begin{array}{c} \diagup \text{N} \diagdown \\ \\ \text{H} \end{array}$	H
13	4	β -piperacino- etanol	- SCH ₃	$\begin{array}{c} \diagup \text{N} \diagdown \\ \\ \text{H} \end{array}$	H
14	3 E	Piperidina	-SC ₂ H ₅	$\begin{array}{c} \diagup \text{N} \diagdown \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H
15	3	as-dimetil etilendiamina	-SC ₂ H ₅	$\begin{array}{c} \diagup \text{N} \diagdown \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H



TABLA II (1a)

262845




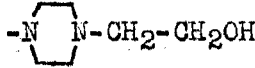

Ejemplo.	$ \begin{array}{c} \text{R}_2 \\ \diagup \\ \text{-N} \\ \diagdown \\ \text{R}_3 \end{array} $	Rendimiento en % teórico	Punto de fusión respectivo, punto * de ebullición de la base.
5	$-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	42	- a)
6		61	129 - 131°C (a partir de Ae/Pe)
7		85	201 - 203°C (a partir de Ac/Pe)
8	$-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	76	145 - 146°C (a partir de Ae/Pe)
9	$-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	81	* 205 - 210°C 0,01 Torr. b)
10	$-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	86	148 - 150°C (a partir de Ae/Pe)
11	$-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{N}$ 	62	167 - 170°C (a partir de Ac/Pe)
12	$ \begin{array}{c} -\text{NH}-\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{CH}_3)_2 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} $	83	* 204 - 208°C 0,05 Torr. c)
13		66	182 - 184°C (a partir de Ac/Pe)
14		64	157°C (a partir de Ae/Pe)
15	$-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	52	167 - 170°C (a partir de Ae/Pe)



TABLA II (2) (Continuación)

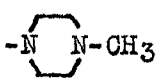
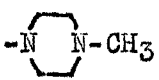
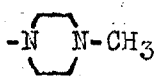
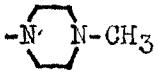
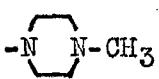
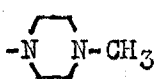
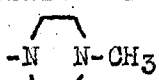

269845

16	3	<i>N,N</i> -dimetileamino-propilamina	- SC ₂ H ₅	$\begin{array}{c} \diagup \text{N} \diagdown \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H
17	4	N-metil-piperacina	- SCH ₃	$\begin{array}{c} \diagup \text{N} \diagdown \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H
18	3	N-metil-piperacina	- Cl	$\begin{array}{c} \diagup \text{N} \diagdown \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H
19	3	N-metil-piperacina	- Br	$\begin{array}{c} \diagup \text{N} \diagdown \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H
20	3	N-metil-piperacina	- OCH ₃	$\begin{array}{c} \diagup \text{N} \diagdown \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H
21	3	as-dimetil-etilendiamina	- SCH ₃	$\begin{array}{c} \diagup \text{N} \diagdown \\ \\ \text{H} \end{array}$	2-OCH ₃
22	3	N-metil-piperacina	- SCH ₃	$\begin{array}{c} \diagup \text{N} \diagdown \\ \\ \text{H} \end{array}$	2-OCH ₃
23	4	as-dimetil-etilendiamina	- SCH ₃	$\begin{array}{c} \diagup \text{N} \diagdown \\ \\ \text{H} \end{array}$	8-OCH ₃
24	4	N-metil-piperacina	- SCH ₃	$\begin{array}{c} \diagup \text{N} \diagdown \\ \\ \text{H} \end{array}$	8-OCH ₃
25	4	as-dimetil-etilendiamina	- SCH ₃	$\begin{array}{c} \diagup \text{N} \diagdown \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	7-Cl
26	4	N-metil-piperacina	- SCH ₃	$\begin{array}{c} \diagup \text{N} \diagdown \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	7-Cl
27	4	Piperidina	- SCH ₃	$\begin{array}{c} \diagup \text{N} \diagdown \\ \\ \text{H} \end{array}$	8-Cl



TABLA II (2a) (Continuación)

20 245

16	$-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	68	147 - 149°C (a partir de Ae/Pe)
17		73	124 - 125°C (a partir de Ae/Pe)
18		80	124 - 125°C (a partir de Ae/Pe)
19		70	124 - 125°C (a partir de Ae/Pe)
20		42	124 - 125°C (a partir de Ae/Pe)
21	$-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	87	- d)
22		78	- e)
23	$-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	87	- f)
24		85	182 - 184°C (a partir de Ae/Pe)
25	$-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	63	155 - 156°C (a partir de Ae/Pe)
26		51	201 - 203°C (a partir de Ac/H ₂ O)
27		27	148 - 151°C (a partir de Ae/Pe)



260945

TABLA II (3) Continuación

28	4	as-dimetil- etilendiamina	-SCH ₃	$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{N} \\ \\ \text{H} \\ \diagdown \end{array}$	8-Cl
29	4	N-metil- piperacina	-SCH ₃	$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{N} \\ \\ \text{H} \\ \diagdown \end{array}$	8-Cl
30	4	N-metil- piperacina	-SCH ₃	$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{N} \\ \\ \text{CH}_3 \\ \diagdown \end{array}$	8-Cl
31	3	1-dietilamino- 4-amino-pentano	-SCH ₃	$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{N} \\ \\ \text{H} \\ \diagdown \end{array}$	H
32	3	Piperidina	-SCH ₃	$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{N} \\ \\ \text{H} \\ \diagdown \end{array}$	7-Cl
33	4	as-dimetilamino- etilendiamina	-SCH ₃	$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{N} \\ \\ \text{H} \\ \diagdown \end{array}$	7-Cl
34	3	N-metil- piperacina	-SCH ₃	$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{N} \\ \\ \text{H} \\ \diagdown \end{array}$	7-Cl
35	1			$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{N} \\ \\ \text{CH}_3 \\ \diagdown \end{array}$	H
36	1			$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{N} \\ \\ \text{CH}_3 \\ \diagdown \end{array}$	H
37	3	N-metil- piperacina	-SCH ₃	$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{N} \\ \\ \text{CH}_3 \\ \diagdown \end{array}$	8-OCH ₃
38	3	N-metil- piperacina	-SCH ₃	$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{N} \\ \\ \text{H} \\ \diagdown \end{array}$	3-CH ₃
39	3	N-metil- piperacina	-SCH ₃	$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{N} \\ \\ \text{H} \\ \diagdown \end{array}$	8-CH ₃



TABLA II (3a) (Continuación)

260845

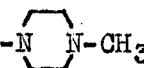
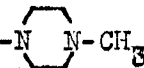

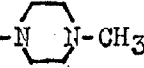

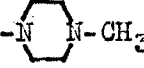
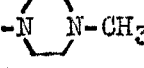
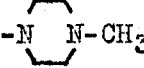
28	$\text{-NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3)_2$	83	156 - 158°C (a partir de Ae/Pe)
29		76	181 - 183°C (a partir de Ac/Pe)
30		35	163 - 165°C (a partir de Ae/Pe)
31	$\text{-NH-CH(CH}_3\text{)-(CH}_2\text{)}_3\text{-N(C}_2\text{H}_5\text{)}_2$	65	- g)
32		83	158 - 159°C
33	$\text{-NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3)_2$	60	157 - 159°C
34		69	178 - 178°C
35	-NH_2	61	167 - 168°C
36		59	157°C (a partir de Ae/Pe)
37		50	139°C
38		65	168 - 170°C
39		72	188 - 190°C



TABLA II (4) (Continuación)

269845

42	3	as-dimetilamino- etilendiamina	- SCH ₃	$\begin{array}{c} \diagup \text{N} \diagdown \\ \\ \text{H} \end{array}$	8-CH ₃
41	3	N-metil- piperacina	- SCH ₃	$\begin{array}{c} \diagup \text{N} \diagdown \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	8-CH ₃
42	3	N-metil- piperacina	- SCH ₃	$\begin{array}{c} \diagup \text{N} \diagdown \\ \\ \text{H} \end{array}$	3-Cl
43	3	as-dimetilamino- etilendiamina	- SCH ₃	$\begin{array}{c} \diagup \text{N} \diagdown \\ \\ \text{H} \end{array}$	3-Cl
44	2			$\begin{array}{c} \diagup \text{N} \diagdown \\ \\ (\text{CH}_2)_2 \\ \\ \text{N} \\ / \quad \backslash \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	H
45	2			$\begin{array}{c} \diagup \text{N} \diagdown \\ \\ (\text{CH}_2)_2 \\ \\ \text{N} \\ / \quad \backslash \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	H
46	2			$\begin{array}{c} \diagup \text{N} \diagdown \\ \\ (\text{CH}_2)_3 \\ \\ \text{N} \\ / \quad \backslash \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	H
47	2			$\begin{array}{c} \diagup \text{N} \diagdown \\ \\ (\text{CH}_2)_3 \\ \\ \text{N} \\ / \quad \backslash \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	H



269845

TABLA II (4a) (Continuación)

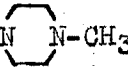
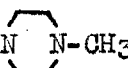
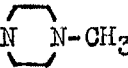

40	$-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	52	175 - 177°C
41		62	171 - 173°C
42		60	169 - 171°C
43	$-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	55	136 - 137°C
44		55	153 - 154°C (a partir de Ac/Pe)
45	$-\text{NH}_2$	50	160 - 161°C y 167 - 168°C (a partir de Ac/Ae/Pe)
46		76	135 - 137°C (a partir de Ac/Ae/Pe)
47	$-\text{NH}_2$	72	134 - 135°C (a partir de Ac/Pe)



TABLA II (5) (Continuación)

26965

48	2			$\begin{array}{c} \diagup \text{N} \diagdown \\ \\ (\text{CH}_2)_3 \\ \\ \text{N} \\ / \quad \backslash \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	H
49	2			$\begin{array}{c} \diagup \text{N} \diagdown \\ \\ (\text{CH}_2)_2 \\ \\ \text{N} \\ / \quad \backslash \\ \text{N} \quad \text{N} \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	H
50	2			$\begin{array}{c} \diagup \text{N} \diagdown \\ \\ (\text{CH}_2)_2 \\ \\ \text{N} \\ / \quad \backslash \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	H
51	3	N-metil-piperacina	- Cl	$\begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{S} \end{array}$	H
52	3	Dimetilamina	- Cl	$\begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{S} \end{array}$	H
53	3	β -dimetilamino- etilamina	- Cl	$\begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{S} \end{array}$	H
54	3	as-dimetil- hidracina	- Cl	$\begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{S} \end{array}$	H



259245

TABLA II (5a) (Continuación)



48	$-N(CH_3)_2$	86	117 - 118°C (a partir de Ac/Pe)
49	$-N(CH_3)_2$	59	166 - 167°C (a partir de Ac/Pe)
50	$-NH-$ 	61	95 - 100°C (a partir de Ac/Pe)
51	$-N$  $-N-CH_3$	84	102 - 103°C (a partir de Ae/Pe)
52	$-N(CH_3)_2$	73	121 - 122°C (a partir de Ac/Pe)
53	$-NH-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$	41	96 - 97°C (a partir de Ae/Pe)
54	$-NH-N(CH_3)_2$	50	181 - 183°C (a partir de ester acético/Pe)



TABLA II (6) (Continuación)

203045

55	3	N-metil-piperacina	- Cl	$\begin{array}{c} \diagup N \diagdown \\ \\ H \end{array}$	3-OCH ₃
56	3	N,N'-trimetil-etilendiamina	- Cl	$\begin{array}{c} \diagup N \diagdown \\ \\ H \end{array}$	H
57	3	N,N'-trimetil-etilendiamina	- Cl	$\begin{array}{c} \diagup N \diagdown \\ \\ H \end{array}$	8-Cl
58	3	M-metil-piperacina	- Cl	$\begin{array}{c} \diagup N \diagdown \\ \\ H \end{array}$	8-CF ₃
59	3	N-metil-piperacina	- Cl	$\begin{array}{c} \diagup N \diagdown \\ \\ CH_3 \end{array}$	4-SCH ₃
60	3	N-metil-piperacina	- Cl	$\begin{array}{c} \diagup N \diagdown \\ \\ H \end{array}$	2-Cl
61	3	Morfolina	- Cl	$\begin{array}{c} \diagdown S \diagup \end{array}$	H
62	3	N-metil-piperacina	- Cl	$\begin{array}{c} \diagdown S \diagup \end{array}$	6-Cl
63	3	N-dimetilamino-propilamina	- Cl	$\begin{array}{c} \diagdown S \diagup \end{array}$	H
64	3	N,N'-trimetil-etilendiamina	- Cl	$\begin{array}{c} \diagdown S \diagup \end{array}$	H
65	3	Piperacina	- Cl	$\begin{array}{c} \diagdown S \diagup \end{array}$	H



269845

TABLA II (6a) (Continuación)

55	<chem>CN1CCNCC1</chem>	76	212 - 214°C
56	<chem>CN(C)CCN(C)C</chem>	69	* 168 - 169°C 0,01 mm Hg
57	<chem>CN(C)CCN(C)C</chem>	81	103 - 106°C
58	<chem>CN1CCNCC1</chem>	75	193 - 194°C
59	<chem>CN1CCNCC1</chem>	62	140°C
60	<chem>CN1CCNCC1</chem>	88	203 - 205°
61	<chem>CN1CCOCC1</chem>	73	190 - 194°C/ 0,07 mm Hg h)
62	<chem>CN1CCNCC1</chem>	77	i)
63	<chem>CN(C)CCNCC</chem>	81	125 - 126°C
64	<chem>CN(C)CCN(C)C</chem>	88	89 - 90°C
65	<chem>CN1CCNCC1</chem>	85	122 - 124°C



TABLA II (7) (Continuación)

269845

66	3	Hidracina	- Cl	\s/	H
67	3	Anilina	- Cl	\s/	H
68	3	p-cloro-anilina	- Cl	\s/	H
69	3	m -dimetilamino-propil-metil-amina	- Cl	\s/	H
70	3	1-dietilamino-4-amino-pentano	- Cl	\s/	H
71	3	N-metil-piperacina	- Cl	\s/	8-CH ₃
72	3	N-metil-piperacina	- Cl	\s/	8-CF ₃
73	3	N-metil-piperacina	- Cl	\s/	8-Cl
74	3	N-metil-piperacina	- Cl	\s/	7-Cl
75	3	N-metil-piperacina	- Cl	\s/	8-OCH ₃
76	3	N-metil-piperacina	- Cl	\s/	3-Cl



TABLA II (7a) (Continuación)

269845


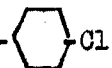
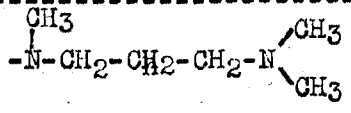
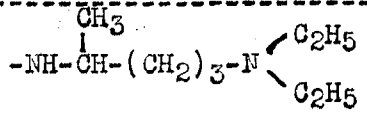









66	-NH-NH ₂	69	119 - 121°C
67	-NH- 	77	154 - 156°C
68	-NH-  -Cl	80	154 - 155°C
69		83	69 - 70°C
70		76	200 - 205°C 0,07 mm Hg
71	-N  -N-CH ₃	75	152 - 153°C
72	-N  -N-CH ₃	64	k)
73	-N  -N-CH ₃	80	166 - 167°C
74	-N  -N-CH ₃	56	136 - 138°C
75	-N  -N-CH ₃	45	116 - 118°C
76	-N  -N-CH ₃	63	l)



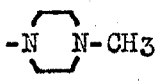
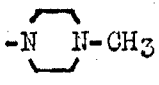
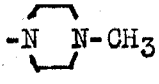
TABLA II (8) (Continuación)

77	3	N-metil-piperacina	- Cl		3-CH ₃
78	3	N-metil-piperacina	- Cl		2-Cl
79	3	N-metil-piperacina	- Cl		7-SCH ₃



345

TABLA II (8a) (Continuación)

77		61	92 - 95°C
78		73	117 - 120°C
79		69	113 - 115°C



269045

Observaciones sobre la Tabla II (última columna):

- a) El monohidrocloruro se descompone a 230-240°C.
- b) Se obtuvo un d-tartrato higroscópico (1:1 mol).
- c) Se obtuvo un d-tartrato higroscópico (1:1 mol).
- 5 d) El dihidrocloruro higroscópico funde por encima de 160°C.
- e) El dihidrato de hidrocloruro higroscópico se descompone a 210°C.
- f) Se obtuvo un dihidrocloruro higroscópico.
- 10 g) El dihidrocloruro funde a 244-246°C con descomposición simultánea.
- h) El hidrocloruro se funde a 190-213°C.
- i) Punto de fusión del hidrocloruro 235-249°C
- k) El dihidrocloruro se descompone a más de 192°C.
- 1) El monohidrocloruro se descompone a más de 215°C.

EJEMPLO 80

Una solución de 2,1 g de 5-metil-11-N-metil-piperacino-5-dibenzo-(b,e)(1,4)-diacepina, preparada conforme al ejemplo 17 en 10 ml de benzol, se deslía con una solución de 0,87 g (cantidad equimolar) de dimetilsulfato neutral en 30 ml de benzol, con lo que por calentamiento simultáneo se precipita inmediatamente en forma cristalina una sal cuaternaria. Después de dejar reposar la misma durante la noche se la pasa por una nucha y se la vuelve a lavar con éter. El rendimiento es casi cuantitativo, por consiguiente se trata de la sal monocuaternaria. Esta es higroscópica y no se la puede recrystalizar. El hecho de que el espectro de absorción UV es idéntico al del material de partida indica ya de que

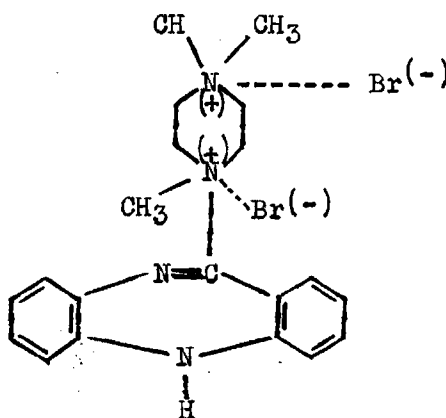


269645

ha sido "cuaternizado" oportunamente el átomo de nitrógeno básico -portador de un grupo metil- del resto N-metil-piperacina.

EJEMPLO 81

5 1,5 g de 11-(N'-metil)-piperacino-5-diben-
zo-(b,e)(1,4)-diacepina, preparada según el ejemplo 4 se ca-
lientan con 10 ml de metanol y 4,0 ml (6,9 g) de bromuro de
10 metilo en el tubo de inclusión durante 15 horas a 100°C. El
producto de reacción absorbido es más metanol, después de se-
parar por filtrado de una pequeña cantidad de precipitado in-
soluble, se evapora hasta estar seco. Por recristalización a
partir de isopropanol-éster acético se obtiene 1,93 g de una
sal amarilla muy fuertemente higroscópica con el punto de des-
composición de 196-200°C. Se trata aquí de una sal bicuater-
15 ria de la fórmula



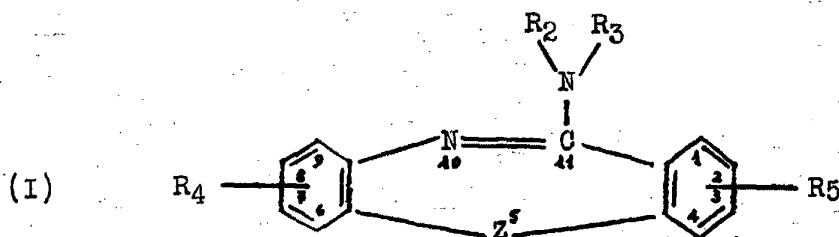


N O T A

269845

La presente patente de invención consta de las siguientes reivindicaciones:

1.- Procedimiento para la preparación de heterociclos basicamente sustituidos tales como amidinas de la serie 5-dibenzo-(b,e)(1,4)-diacepina según la fórmula I



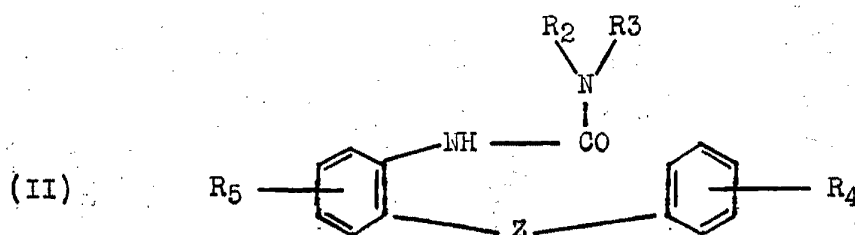
en la que Z significa un átomo de azufre, un grupo sulfóxido o un grupo amino de la fórmula $-(N-R_1)-$, en donde R₁ representa hidrógeno, un grupo disociable, un grupo alquilo o alquenilo con 1 a 5 átomos C o un grupo $-X-Y$ -X denota ahí una cadena normal o ramificada de hidrocarburos con 1 a 5 átomos C, é Y un grupo amino dialcoholado o un grupo cicloalquilamino conteniendo eventualmente más heteroátomos, en particular O, S ó N, el cual puede tener átomos C aislados juntamente con X, en cuyo caso los átomos de nitrógeno en anillo puede llevar a su vez hidrógeno, grupos alquilo, hidroxialquilo, o alcóxialquilo-;

en la que R₂ y R₃ son iguales o diferentes y pueden tener hidrógeno, grupos arilo o aralquilo, los sustituyentes de la misma clase que R₄, restos alquenilo o alquilo con los 1 á 5 átomos C, los cuales forman eventualmente en común un anillo que como otros heteroátomos más puede contener O, S ó N, en donde

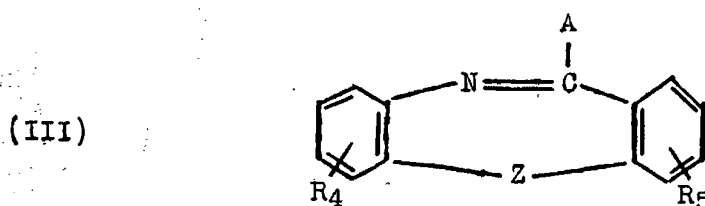


269845

N puede llevar, a su vez, hidrógeno o un grupo alquilo, hidro-
xialquilo o alcoxialquilo, o finalmente grupos amino o amino-
alquilo que pueden estar alcoholados; y en la que R₄ y R₅ pue-
den ser iguales o diferentes y significar hidrógeno, átomos
de halógeno, grupos hidroxí, grupos trifluormetilo o grupos al-
quilo, alcoxi o alquilmercapto conteniendo 1 a 3 átomos C; des-
pués también para la preparación de sales de adición así como
de derivados de amonio cuaternarios de las mismas; caracteriza-
do porque o bien se somete a un derivado de urea correspon-
diente a la fórmula II



en donde Z, R₂, R₃, R₄ y R₅ tienen el significado mencio-
nado más arriba, con la excepción de que R₁ no puede ser hidró-
geno, ni un derivado de amonio cuaternario de él, a condiciones
deshidratantes, en particular por calentamiento con oxicloriguro
de fósforo en toluol, eventualmente con desdoblamiento poste-
rior de un grupo R₁ dissociable o con oxidación posterior de
un átomo de azufre Z para el grupo sulfóxido, o bien porque
a un derivado de diazepina de la fórmula III





269845

5 en la que Z, R₄ y R₅ tienen el significado mencionado más arriba y en donde A representa un átomo de halógeno o un grupo alcoxi o alquiltio conteniendo como máximo 3 átomos C, o bien un derivado de amonio cuaternario del mismo, se le hace reaccionar con con amoniaco o con una amina primaria o secundaria correspondientemente sustituida de la fórmula HNR₂R₃, en donde R₂ y R₃ tienen el significado anterior y eventualmente sólo se les puede introducir posteriormente, en caso dado también con la introducción posterior de un grupo alquilo o alquenilo o de 10 un grupo -X-Y en posición 5, o por oxidación posterior de un átomo de azufre Z en forma del grupo sulfóxido; los productos de la reacción se obtienen ahí como bases libres o como sales de adicción con ácidos apropiados, o posteriormente se los 15 traspasa todavía a derivados de amonio monocuaternarios o dicuaternarios.

2.- Procedimiento para la preparación de heterociclos básicamente sustituidos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de treinta y dos hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid 711009 1951

GUILLEMO ROEB

D. P.