

278128

278128

Memoria Descriptiva

para

un primer CERTIFICADO DE ADICION

a favor de

la r.s. Dr. A. Wander A.G.

- sociedad suiza -

residente en

Bern (Suiza)

Mombijoustrasse, 115

por:

"MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL
NUMERO 261.010" concedida por "PROCEDIMIENTO PARA LA PRE-
PARACION DE COMPUESTOS HETEROCICLICOS SUSTITUIDOS CON UNA BASE"

-o-o-o-

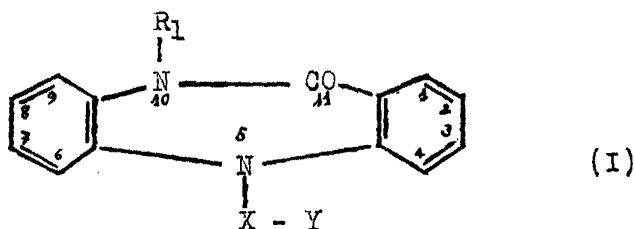
PRIORIDAD: Solicitud patente de adición
suiza 78.519 del 3 de octubre de 1.961.

-o-o-o-



278128

El objeto de la patente principal N° 261.010 es un procedimiento para la preparación de compuestos de oxodiacetina, eventualmente sustituidos por anillos de benzol, de la fórmula

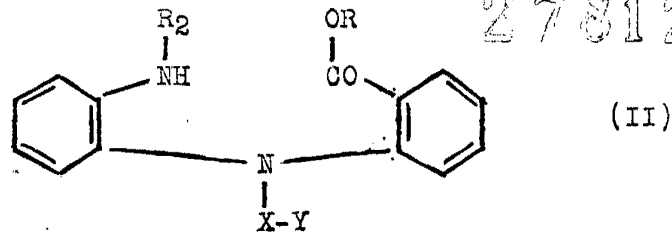


5 significando R₁ hidrógeno, un grupo alquilo con un máximo de 5 átomos de C ó un grupo de aralquilo, eventualmente sustituido, X una cadena normal o ramificada de carbono con un máximo de 5 átomos de C, e Y un grupo amino dialquilado, por ejemplo, un grupo dimetilamino o dietilamino o un grupo cicloalquilamino conteniendo, dado el caso, más hetero-átomos, por ejemplo, un grupo pirrolidino, piridino, morfolino ó N₂-metilpiperacino, de derivados cuaternarios de amonio de los mencionados compuestos, así como de sales de estas bases.

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



278128



5 significando R hidrógeno o un grupo bajo de alquilo y R₂ hidrógeno o un grupo alquilo con un máximo de 5 átomos de C ó un grupo aralquilo, eventualmente sustituido, o derivados cuaternarios de amonio de estos compuestos, mediante desdoblamiento de agua, respectivamente de un alcohol, y el producto de ciclización, eventualmente en la posición 10, se alquila o aralquila.

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

15 Se ha hallado ahora, que dos compuestos correspondientes a la definición dada arriba, pero que no están citados expresamente en la memoria descriptiva del invento de la patente principal, es decir la

5- β -dimetilamino-etil-8-metil-11-hidroxi-5-dibenzo- $\langle \overline{b}, e \rangle \langle \overline{1}, 4 \rangle$ -diacepina

y la

20 5- β -dimetilamino-etil-8-metoxi-11-hidroxi-5-dibenzo- $\langle \overline{b}, e \rangle \langle \overline{1}, 4 \rangle$ -diacepina,

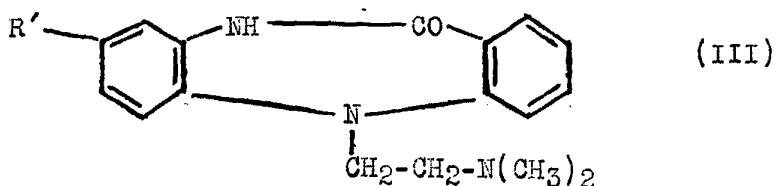
y además la 5- β -dimetilamino-etil-8-trifluor-metil-11-hidroxi-5-dibenzo- $\langle \overline{b}, e \rangle \langle \overline{1}, 4 \rangle$ -diacepina,

así como las sales de adición de ácido de estas bases, poseen una acción especialmente excelente como antihistamínicos.

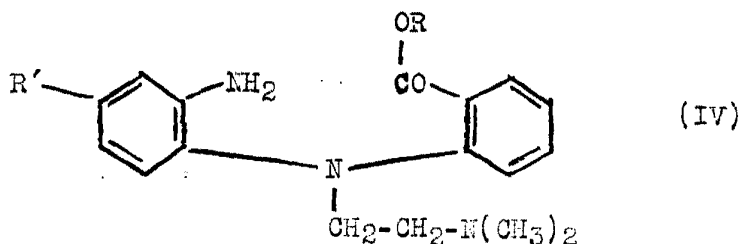


453128

El objeto del presente Certificado de Adición es, por lo tanto, un procedimiento para la obtención de compuestos de la fórmula III:



5 en que R' significa un grupo metilo-, metoxi o trifluormetilo, así como de las sales de adición de ácido de los mismos, caracterizado porque se cicliza una o-amino-o'-carboxi-difenilamina de la fórmula IV



10 con desprendimiento de agua, respectivamente de un alcohol, significando R hidrógeno o un grupo bajo de alquilo y R' teniendo el significado antes mencionado, obteniéndose el producto de reacción como base libre o en forma de una sal de adición de ácido.

15 Si en la fórmula IV es R un grupo alquilo, se efectúa espontáneamente el cierre de anillo, por lo menos de modo parcial, por ejemplo en la formación del grupo de o-amino por hidratación de un grupo o-nitro. Para completar la reacción, sin embargo, se recomienda el 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, si R es hidrógeno, se realiza generalmente el cierre del anillo sólo bajo fuerte calentamiento.

5 Entran en consideración como ácidos para la formación de sales de adición de ácido, por ejemplo, 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.

EJEMPLO 1.

10 13,5 g. de N- β -dimetilamino-etil-2-nitro-4-metil-difenil-amin-2'-carbonácido-etiléster, se hidrata con 2 g. de níquel de Raney y 0,7 g. de carbón de paladio al 5% en 60 ml. de alcohol fino a temperatura ambiente y presión ordinaria. El amino-carbonácido-etiléster crudo
15 obtenido después de separar el catalizador por filtrado y condensación del producto filtrado, se calienta con 70 ml. de xilol durante 16 horas en contracorriente. Después de adición de 15 ml. de ácido acético glacial se expulsan los componentes volátiles con vapor de agua y la solución acuosa
20 restante se clarifica con carbón activo. Se recibe en cloroformo la base precipitada con amoniaco, se deseca el extracto de cloroformo después de lavar dos veces con agua sobre sulfato sódico y se condensa. El residuo seco puede cristalizarse desde éter-petroléter. Se obtiene 6,5 g. (60% de la
25 teoría) de 5- β -dimetilamino-etil-8-metil-11-hidroxi-5-dibenzo- $\overline{[5,9] \overline{[1,4]}}$ -diacepina como prismas macizos con el punto de fusión de 165-167°C.



EJEMPLO 2.

278123

Análogamente al ejemplo 1, se obtiene a partir de 9,8 g de N- β -dimetilamino-etil-2-nitro-4-metoxi-difenilamino-2'-carbonácido-etiléster, 4,4 g (56% de la teoría) de 5- β -dimetilamino-etil-8-metoxi-11-hidroxi-5-dibenzo- $\overline{[5,9]}/\overline{[1,4]}$ -diacepina como granos macizos con el punto de fusión de 157-159°C (desde acetona-petroléter y éter-petroléter).

5

EJEMPLO 3.

Análogamente al ejemplo 1, se obtiene a partir de 10,0 g. de N- β -dimetilamino-etil-2-nitro-4-trifluorometil-difenilamino-2'-carbonácido-etiléster, 4,8 g (58% de la teoría) de 5- β -dimetil-amino-etil-8-trifluorometil-11-hidroxi-5-dibenzo- $\overline{[5,9]}/\overline{[1,4]}$ -diacepina-monohidrato con el punto de fusión 170-172°C (de éter-petrol-éter).

10

....



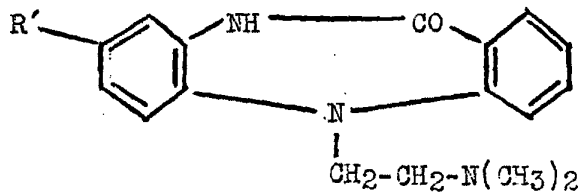
278128

N O T A

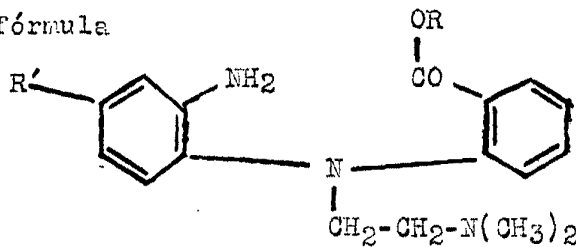
=====

El presente Certificado de Adición,
consta de las siguientes reivindicaciones:

1.- Mejoras introducidas en el objeto
de la patente principal N^o 261.010 concedida por "Procedi-
miento para la preparación de compuestos heterocíclicos
sustituídos con una base", consistentes en un procedimiento
para la preparación de compuestos de la fórmula



en que R' significa un grupo metilo, metoxi o trifluormetilo,
así como de sales de adición de ácido de los mismos, caracte-
rizado porque se cicliza, con desprendimiento de agua, res-
pectivamente de un alcohol, una o-amino-o'-carboxi-difenil-
amina de la fórmula



en que R significa hidrógeno o un grupo bajo de alquilo y
R' tiene el significado arriba indicado, obteniéndose el pro-
ducto de reacción como base libre o en forma de una sal de
adición de ácido.

2.- Mejoras introducidas en el objeto de
la patente principal número 261.010, concedida por "Procedi-
miento para la preparación de compuestos heterocíclicos sus-



278128

tituidos con una base".

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

Madrid, a 8 JUN. 1962

CARDOS ROEB

R. E.