



23 ENE

284438

284438

## *Memoria Descriptiva*

*para*

Primer Certificado de Adición

*a favor de*

la r.s. DR. A. WANDER A.G.  
(sociedad suiza)

*residente en*

Berna (Suiza), Monbijoustr. 115

*por:*

MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL  
Nº 261.195 CONCEDIDA POR: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARA-  
CION DE COMPUESTOS HETEROCICLICOS SUSTITUIDOS CON UNA BASE "

-----  
INVENTOR: Dr. Jean Schmutz (suizos)  
Dr. Fritz Hunziker  
-----

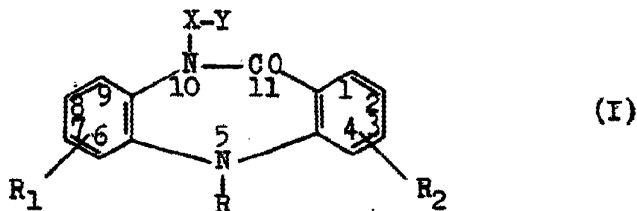
PRIORIDAD: Solicitud patente suiza nº 1107/62 del 30  
de Enero de 1962.  
-----



284438

23 ENE

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de compuestos de la clase de la diazepina que están básicamente substituidos y corresponden a la fórmula I:



10 la presente invención se refiere asimismo a las sales de dichos compuestos formados por adición de un ácido y a los derivados de amonio cuaternario de los compuestos. En esta fórmula (I) el símbolo R representa hidrógeno, un grupo alquilo de no más de 5 átomos de carbono o un grupo bencilo, X es una cadena

15 recta o ramificada de un hidrocarburo de no más de 4 átomos de carbono, e Y representa un grupo amino dialquilado v.gr. un grupo dimetilamino o dietilamino, o un grupo tetra o pentadimetilamino en el cual un miembro -CH<sub>2</sub>- puede estar reemplazado por -O-, -NH-, N(alquil), N(hidroxialquil)-, -N(alcoxialquil) mientras que los símbolos R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son idénticos o diferentes y representan átomos de hidrógeno, átomos de halógeno, grupos hidroxilo, grupos trifluorometilo, o grupos alquilo, alcoxi o alquiltercapto que contienen 1 a 3 átomos de carbono.

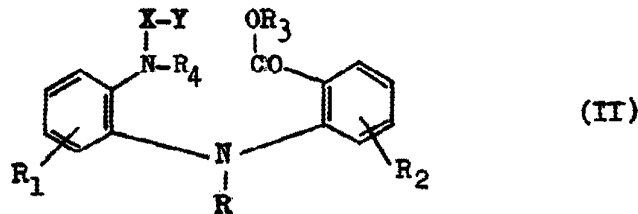
20 Dichos compuestos se obtienen por ciclización



23

284438

de o-amino-o'-carboxidifenilaminas de la fórmula II:



en la que  $R_3$  representa hidrógeno o un grupo alquilo inferior, y  $R_4$  representa hidrógeno o un grupo acilo, particularmente un grupo benzóilo o acetilo; la ciclización está acompañada de una eliminación de agua (o de un alcohol o de un éster) mediante desdoblamiento. De la naturaleza de los substituyentes  $R_3$  y  $R_4$  depende el grado de la facilidad con el cual ocurre la ciclización que puede lograrse correspondientemente mediante un calentamiento moderado o fuerte del compuesto de partida y en ausencia o presencia de un solvente apropiado tal como xileno o dioxano.

Los compuestos que corresponden a la invención pueden obtenerse o en forma de las bases libres o en la forma de sus sales formadas por adición de ácidos apropiados tales como los hidrácidos halogenados, los ácidos sulfúrico, nítrico, fosfórico, acético, oxálico, malónico, succínico, maleico, málico, tartárico o toluen-sulfónico,

Para obtener los derivados cuaternarios de amonio puede partirse de un compuesto II que ya presenta un nitrógeno cuaternario, o, alternativamente, el producto (I) puede cuaternizarse en una operación posterior, de manera per se co-



284438

nocida, por ejemplo mediante tratamiento con sulfatos de dialquilo, haluros de alquilo o ésteres alquílicos de un ácido sulfónico.

5 Los compuestos que corresponden a la fórmula I, sus sales formadas por adición de un ácido así como sus derivados cuaternarios de amonio se emplean como substancias terapéuticamente activas. De interés particular son como agentes anti-histamínicos, espasmolíticos, neuroplégicos, ("tranquilizadores"), timolépticos ("psicoestimulantes") y como remedio en el  
10 tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

Ejemplo 1

Durante 16 horas a la temperatura de reflujo se calientan 8,0 g de éster metílico de ácido N-metil-2(beta-dimetilamino) etilamino-difenilamino-2'carboxílico. Por evaporación al vacío se obtiene luego un residuo que se distribuye  
15 entre éter y agua. El componente fuertemente básico se aísla mediante extracción con ácido acético diluido. Después de su destilación, se obtienen 8,1 g de una resina débilmente amarillenta que presenta el punto de ebullición de 180 a 182°C/0,02  
20 mm Hg. Mediante cristalización en éter de petróleo y en acetona-éter de petróleo se obtienen 5,9 g de 5-metil-10-beta-dimetilaminoetil-10,11-dihidro-11-oxo-5-dibenzo[5,6] [1,4] diazepina en la forma de gránulos incoloros que presentan el punto de  
25 fusión de 115 a 117° C; la cantidad obtenida corresponde al 67% del rendimiento teórico. De la manera usual se obtiene el clorhidrato que funde a 235°C (recristalizado en etanol-éter).



234138

En 20 ml de benceno se disuelven 1,2 g de 5-metil-10-beta-dimetilaminoetil-10,11-dihidro-11-oxo-5-dibenzo [b,a] [1,4] diazepina, obtenida tal como se describe en lo anterior; la solución se trata con un equivalente molar de sulfato de dimetilo. Después de dejar en reposo la mezcla reactante durante la noche, se aisla el precipitado cristalino mediante filtración, se lava con benceno y se recristaliza en metanol-éter. Así se obtienen 1,2 g del metosulfato, del punto de fusión de 180 a 185°C.

Ejemplo 2

En 50 ml de xileno se suspenden 8,3 g de ácido 2-(beta-dimetilamino)etilamino-5-cloro-difenilamino-2'-carboxílico. Después de un calentamiento al reflujo durante 18 horas, casi completamente está disuelto el sólido. La solución en el xileno se enfría y se extrae exhaustivamente con ácido acético diluido. A partir de los extractos (en el ácido acético) se libera la base con la ayuda de amoníaco y se extrae luego con cloroformo. La solución clorofórmica se purifica con alúmina; la elaboración subsiguiente se realiza convencionalmente. El residuo, así obtenido, se recristaliza en éter-éter de petróleo y en acetona-éter de petróleo y rinde finalmente 6,2 g de 7-cloro-10-beta-dimetilaminoetil-10, 11-dihidro-11-oxo-5-dibenzo [b,a] [1,4] diazepina en forma de gránulos casi incoloros y brillantes que funden a 164 a 165°C; el rendimiento corresponde al 79% de la teoría. Convencionalmente se obtiene clorhidrato, del punto de fusión de 230 a 233°C (recristalizado en alcohol-éter).



23

284438

Ejemplo 3

5 Se parte del mismo ácido que en el Ejemplo 2; en 25 ml de etilenglicol 6,9 g de este ácido se calientan bajo atmósfera de nitrógeno al reflujo durante 9 horas, con lo que ocurre la disolución completa. Entonces se enfría la mezcla reacciona y se diluye con 200 ml de agua. La resina precipitada se recoge en benceno. Las fracciones fuertemente básicas se extraen y se elaboran tal como descrito en el Ejemplo 2; así se obtienen 4,8 g de un producto que es idéntico al producto del Ejemplo 2 y funde a 163 -165°C; rendimiento: 73% de la teoría.

Ejemplo 4.

15 En 70 ml de dioxano se agitan por sacudimiento 7,3 g del mismo ácido que el descrito en el Ejemplo 2, juntamente con 18 g de dicitclohexil-carbodiimida. Después de un periodo de agitación de 24 horas, la mezcla se evapora a sequedad; el residuo se calienta durante poco tiempo juntamente con 100 ml de ácido acético normal, luego se libera la solución de partes insolubles mediante filtración con empleo de carbón decolorante. Así se obtienen finalmente 4,7 g de un producto que es idéntico al producto del Ejemplo 2 y funde a 164 - 165°C; rendimiento equivalente a 69% del rendimiento teórico.



20













284438

For un procedimiento idéntico al procedimiento descrito en los Ejemplos antecedentes se obtienen los compuestos que se anotan en la Tabla siguiente:

\* No exento de solvente  
 \*\* higroscópico

Ejem- plo	-X-Y	R	R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub>	Base	Sal
5	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	p.f. 112-114°C	
6	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H		HCl: p.f. 222-226°C
7	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	p.e. 205°C/0,05 mm Hg.	
8	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	8-Cl	p.f. 144-145°C	
9	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	8-Cl		HCl: p.f. 249-251°C
10	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	8-Cl	p.e. 190°C/0,05 mm Hg.	HCl: p.f. 240-245°C
11	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	8-Cl	p.e. 192-193°C/0,01 mm Hg.	HCl: p.f. 193-197°C
12	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N 	-CH <sub>3</sub>	H	p.e. 201-203°C/0,02 mm Hg.	
13	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N 	-CH <sub>3</sub>	H	p.e. 211-213°C/0,07 mm Hg.	HCl: p.f. 144-153°C

\* NO EXENTO DE SOLVENTE  
 \*\* HIGROSCÓPICO

Ejem- plo	-X-Y	R	R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub>	Base	Sal
14	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N 	-CH <sub>3</sub>	H	p.e. 206-207°C/0,05 mm Hg.	HCl: p.f. 100-105°C *
15	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N  -CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	p.e. 220°C/0,02 mm Hg.	HCl: p.f. 185-190°C **
16	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	p.e. 186-187°C/0,01 mm Hg.	
17	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N 	-CH <sub>3</sub>	H	p.f. 115-120°C	
18	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N 	-CH <sub>3</sub>	H	p.f. 94-96°C	
19	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N  -CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	p.e. 210-212°C/0,01 mm Hg.	2 HCl: p.f. 150-160°C
20	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - 	-CH <sub>3</sub>	H	p.e. 215-220°C/0,01 mm Hg.	
21	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N 	H	H	p.f. 136-137°C	
22	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N 	H	H	p.f. 116-118°C	
23	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N 	H	H	p.e. 222-223°C/0,01 mm Hg.	
24	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - 	H	H	p.e. 225-226°C/0,03 mm Hg.	



NO BREVE DE SOLVENTES  
MIDROSCOPICO

Ejemplo	-X-Y	R	R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub>	Base	Sal
25	<chem>-CH2-CH2-N(CH2-CH2OH)2</chem>	-CH <sub>3</sub>	H		2 HCl: p.f. > 60°C **
26	<chem>-CH2-CH2-CH2-N(CH2-CH2OH)2</chem>	-CH <sub>3</sub>	H		p.f. > 60°C (dihidrato)
27	<chem>-CH2-CH2-N(CH3)2</chem>	H	8-OCH <sub>3</sub>		p.f. 126-127°C
28	<chem>-CH2-CH2-CH2-N(CH3)2</chem>	H	8-OCH <sub>3</sub>		p.e. 215°C/0,02 mm Hg. HCl: p.f. 184-186°C
29	<chem>-CH2-CH2-N(CH3)2</chem>	H	8-CH <sub>3</sub>		p.f. 137-138°C
30	<chem>-CH2-CH2-N(CH3)2</chem>	H	3-Cl		p.f. 142-144°C
31	<chem>-CH2-CH2-N(CH3)2</chem>	-CH <sub>3</sub>	7-Cl		p.e. 179-180°C/0,05 mm Hg. HCl: p.f. 250-253°C
32	<chem>-CH2-CH2-N(CH3)2</chem>	-CH <sub>3</sub>	2-OCH <sub>3</sub>		p.e. 201-202°C/0,04 mm Hg. HCl: p.f. 207-210°C
33	<chem>-CH2-CH2-N(CH3)2</chem>	-CH <sub>3</sub>	8-OCH <sub>3</sub>		p.e. 204-206°C/0,02 mm Hg. HCl: p.f. 213-215°C
34	<chem>-CH2-CH2-N(CH3)2</chem>	-CH <sub>3</sub>	8-CH <sub>3</sub>		p.e. 193-195°C/0,02 mm Hg. HCl: p.f. 220-222°C
35	<chem>-CH2-CH2-CH2-N(CH3)2</chem>	H	8-CH <sub>3</sub>		p.f. 108-110°C

Ejemplo	-X-Y	R	R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub>	Base	Sal
36	<chem>-CH2-CH2-CH2-N(CH3)2</chem>	H	3-Cl		p.f. 142-143°C
37	<chem>-CH2-CH2-CH2-N(CH3)2</chem>	H	7-Cl		p.f. 137-139°C
38	<chem>-CH2-CH2-N(CH2-CH2)2</chem>	H	7-Cl		p.f. 159-160°C
39	<chem>-CH2-CH2-N(CH2-CH2)2</chem>	H	7-Cl		p.f. 187-189°C
40	<chem>-CH2-CH2-N(CH2-CH2)2</chem>	H	7-Cl		p.f. 220-222°C
41	<chem>-CH2-CH2-CH2-N(CH3)2</chem>	-CH <sub>3</sub>	8-CH <sub>3</sub>		p.f. 78-80°C
42	<chem>-CH2-CH2-N(CH3)2</chem>	H	3-OCH <sub>3</sub>		p.f. 141-143°C
43	<chem>-CH2-CH2-N(CH3)2</chem>	H	8-CF <sub>3</sub>		p.f. 115-116°C
44	<chem>-CH2-CH2-N(CH3)2</chem>	H	2-Cl		p.f. 172-173°C
45	<chem>-CH2-CH2-N(CH3)2</chem>	-CH <sub>3</sub>	8-CF <sub>3</sub>		HCl: p.f. 222-226°C
46	<chem>-CH2-CH(CH3)-N(CH3)2</chem>	H	7-Cl		p.f. 197-199°C
47	<chem>-CH2-CH2-N(CH3)2</chem>	H	7-SCH <sub>3</sub>		p.f. 126-129°C
48	<chem>-CH2-CH2-N(CH3)2</chem>	H	7-OCH <sub>3</sub>		p.f. 152-153°C

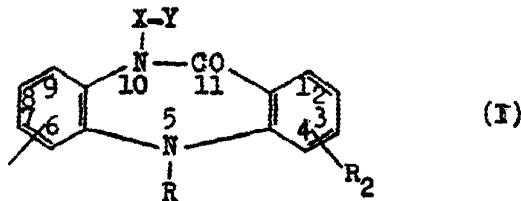


284438

N O T A  
=====

El presente certificado de adición comprende las siguientes reivindicaciones.

1.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal número 261.195 concedida por: "Procedimiento para la preparación de compuestos heterocíclicos substituidos con una base", cuyas mejoras comprenden un procedimiento para la producción de compuestos diazepina básicamente substituidos de la fórmula I:

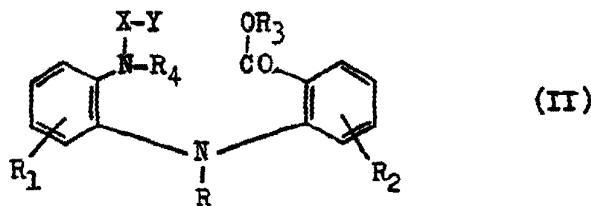


asimismo las sales formadas por adición de un ácido a dichos compuestos y los derivados de amonio cuaternario de los mismos, de modo que en la fórmula I el símbolo R representa hidrógeno, alquilo conteniendo 1 a 5 átomos de carbono, o bencilo, el símbolo X representa una cadena de hidrocarburos conteniendo no más de 4 átomos de carbono, el símbolo Y representa grupos amino dialquilado, tetra o penta-metilenimino, o tetra o penta-metilenimino donde un miembro -CH<sub>2</sub>- está reemplazado por -O-, -NH-, -N(alquil), -N(hidroxi-alquil) o -N(alcoxi-alquil)-,



284438

5 y los símbolos  $R_1$  y  $R_2$  son de significado idéntico o diferente y representan hidrógeno, halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, o alquilo, alcoxi o alquilmercapto conteniendo 1 a 3 átomos de carbono, caracterizados porque con desdoblamiento de agua, de un alcohol o de un éster se cierre el anillo en una o-amino, o bien en un derivado cuaternario de amonio de la misma o'-carboxi-difenilamina de la fórmula II:



15 en la que  $R$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $X$  e  $Y$  tienen el significado anteriormente definido,  $R_3$  representa hidrógeno o alquilo inferior y  $R_4$  representa hidrógeno o acilo, procedimiento que se caracteriza además porque el producto de la reacción se aísla o en forma de la base libre o en forma de una sal formada por adición de un ácido apropiado, o bien dicho producto se trata subsecuente-

20 mente con un agente cuaternizante.

2.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal número 261.195 concedida por: "Procedimiento para la preparación de compuestos heterocíclicos substituídos con una base".

25 Según se describe y reivindica en la presente



284438

memoria descriptiva.

Consta la presente memoria de once hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 23 ENE 1963

CARLOS ROEB  
P. R.