

7 MAY. 1963

284808



MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

d e

PATENTE D E INVENCION

formulada el 2 de Febrero de 1963, con el nº 284.808

e n

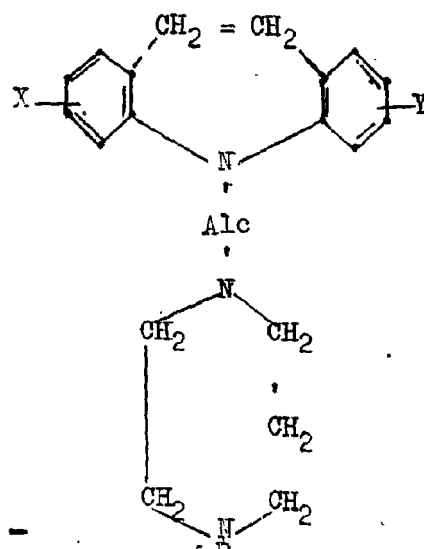
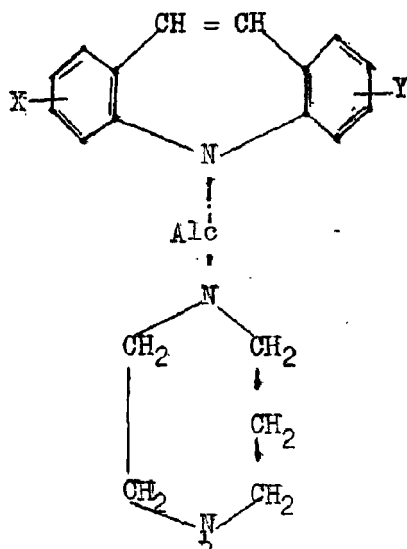
E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de DEUTSCHE GOLD-UND SILBER-SCHNEIDANSTALT VORMALS ROESSLER, entidad alemana, establecida en Weissfrauenstrasse 9, Frankfurt (Main) Alemania, por:

" UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS COMPUESTOS FARMACEUTICAMENTE VALIOSOS "

La invención se refiere también a la preparación de nuevos compuestos de la fórmula general



284808

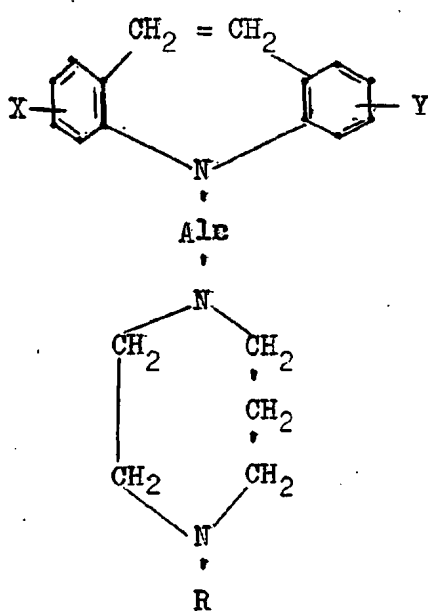


de sus sales o de sus compuestos de amonio cuaternario.

En estas fórmulas X e Y son iguales o diferentes y significan hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo trifluorometilo o acilo. Alc es un grupo alcohileno recto o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono. R significa un grupo alcohilo, oxialcohilo o aciloxialcohilo.

Los nuevos compuestos son sustancias farmacológicamente valiosas y pueden ser empleados especialmente como psicofármacos.

Para la preparación de este compuesto se procede, de acuerdo con la invención, deshidrogenando de manera conocida un compuesto de la fórmula general

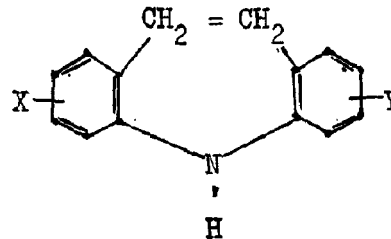
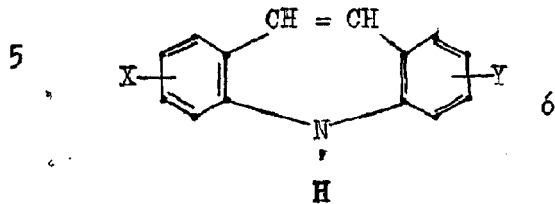


Para ello, se puede por ejemplo bromar uno de los grupos metileno, por ejemplo con N-bromosuccinimida, y, seguidamente, desdoblar bromuro de hidrógeno con una amina terciaria, por ejemplo con trietil amina. Pero, también se puede por ejemplo deshidrogenar mediante bromo elemental a temperatura elevada y bajo la influencia directa de la luz.

# 284808

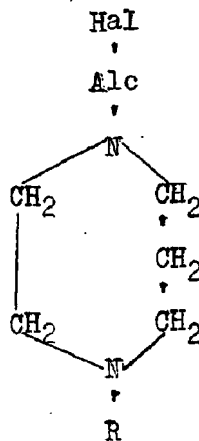


De acuerdo con la invención, estos compuestos pueden ser preparados también haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general



con un compuesto de la fórmula general

10



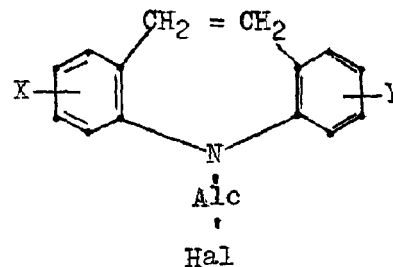
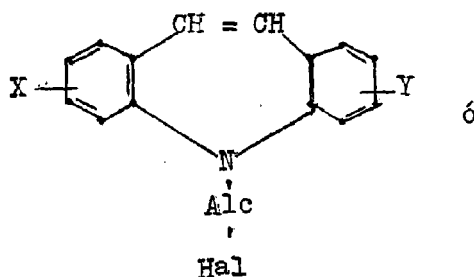
15

Aquí, Hal significa un átomo de halógeno preferentemente cloro o bromo. Ventajosamente, se trabaja a temperatura elevada y en presencia de un agente fijador de ácidos, como por ejemplo amida sódica. Para facilitar la reacción, se puede agregar un disolvente orgánico.

20

También se puede proceder haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general

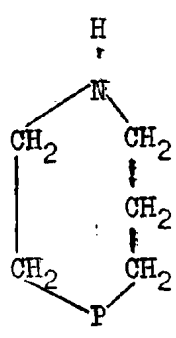
25



30



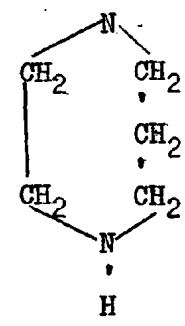
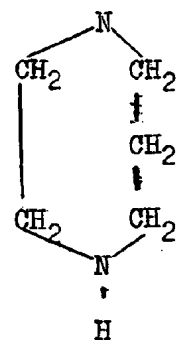
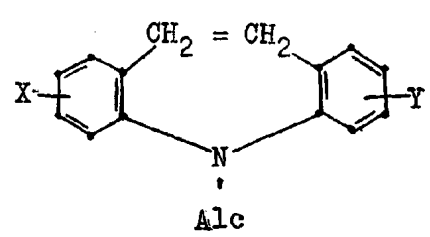
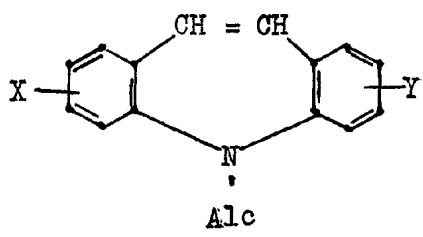
con un compuesto de la fórmula general



284808

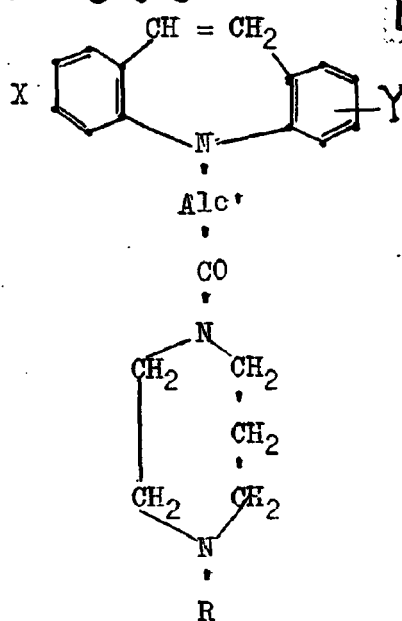
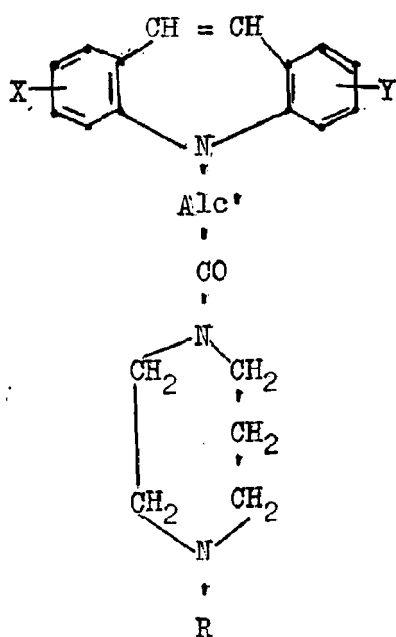
pudiéndose trabajar eventualmente como se describe arriba.

10 Otra manera más de preparar el nuevo compuesto consiste en hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general



con un éster alcohólico, como bromuro de metilo o sulfato de dimetilo, o con un alcohol halogenado o un éster alcoxiacílico halogenado, convenientemente en su caso a temperatura elevada y en presencia de un agente fijador de ácido, utilizando un disolvente inerte. Finalmente, también se puede proceder reduciendo un compuesto de la fórmula general.

284808



En estas fórmulas, Alc' representa un grupo alcohileno que contiene un resto metilo menos que el grupo Alc.

La reducción puede ser realizada de una manera conocida, por ejemplo con hidruro de litio y aluminio, en presencia de éter, como disolvente.

Los nuevos compuestos obtenidos de acuerdo con el procedimiento descrito, pueden ser transformados de manera conocida en sus sales o compuestos de amonio cuaternarios.

Ejemplo 1

5 partes de N'-metil-homopiperazino-propil-iminodibencilo se calientan a unos 190°C, a vacío, durante 3 horas, con 2 partes de carbono paladiado al 50%. El producto de reacción se disuelve en benceno, se separa del catalizador por filtración y se filtra a través de una columna de óxido de aluminio. La capa que contiene el producto de reacción deseado produce fluorescencia a la luz ultravioleta, se separa, y se obtienen unos 2,1 g de N'-metil-homopiperazino-propil-iminoestilbeno. El difumarato precipita en isopropanol, funde a 173-174°C.

284808



El material de partida recuperado se puede volver a utilizar para el mismo procedimiento.

Ejemplo 2:

Procedimiento como en el Ejemplo 1, utilizando N-hidroxietil-homopiperazinopropil-iminodibencilo, se obtiene análogamente N'-hidroxietil-homopiperazinopropil-iminoestilbeno. El fumarato funde a 136-137°C.

La deshidrogenación se puede realizar también mediante calentamiento, en presencia de los catalizadores correspondientes, como por ejemplo carbón paladiado, pudiéndose aumentar el rendimiento mediante la aplicación de vacío o mediante aceptadores de hidrógeno adecuados, como por ejemplo con éster dimetílico del ácido maléico.

Ejemplo 3:

Una solución de 19,3 partes de iminoestilbeno en 100 partes de tolueno se mezcla con 3,9 partes de amida sódica y se hierve a reflujo. A continuación, se añade gota a gota en el intervalo de 20 minutos, una solución de 22,1 partes de gamma-bromopropil-homopiperazina en tolueno y, después, se hierve todavía durante 5 horas a reflujo, seguidamente, se vierte la mezcla sobre hielo, se extrae la capa de tolueno con ácido clorhídrico a un pH de 4, se extrae de nuevo el extracto alcalino con éter, y se destila a vacío. A  $K_{p0,5}$ : 216-222°C pasan 25 partes de homopiperazinopropiliminoestilbeno. Estas se hierven a reflujo en 200 partes de butanol con 12 partes de potasa y 7 partes de etilenclorhidrina durante 6 horas. Después de filtrar con succión,



se destila a vacío. Se obtienen 23 partes de N<sup>o</sup>-oxietil-homopiperazinopropil-iminoestilbena, de  $K_{p0,3}$ : 219-224°C.

Ejemplo 4:

5 Una solución de 19,5 partes de iminodibencilo en  
10 100 partes de tolueno se mezcla con una suspensión en  
tolueno de 3,9 partes de amida sódica. Después de termi-  
nado el desprendimiento de gases, se añade gota a gota  
y en el espacio de media hora, una solución de 22,1 par-  
tes de gamma-bromopropil-homopiperazina en tolueno. La  
mezcla se hierve entonces durante 6 horas a reflujo, se  
enfria y se vierte sobre hielo. La capa toluénica se ex-  
trae después con ácido clorhídrico diluido, y se trabaja  
alcalinamente con éter la capa ácida. El extracto etéreo  
se seca, se concentra y se destila a vacío el residuo.  
15 Se obtienen 22 partes de homopiperazino-n-propil-imino-  
dibencilo de  $K_{p1}$ : 215 a 220°C. Estas se calientan hasta  
ebullición durante 4 horas en 100 partes de butanol con  
6 partes de etilenclorhidrina y 12 partes de potasa. La  
mezcla de reacción se mezcla entonces con agua y éter,  
20 se separa la capa orgánica, se seca y se destila. A  
 $K_{p1}$ : 225 a 230°C, pasan 21 partes de N<sup>o</sup>-oxietil-homopi-  
perazino-N-propiliminodibencilo. El diclorhidrato se  
obtiene a partir de isopropanol con ácido clorhídrico  
isopropanólico; el punto de fusión es de 212 a 214°C.

Ejemplo 5:

25 30 partes de iminoestilbena se hacen reaccionar  
en 300 partes de tolueno con 6 partes de amida sódica,  
mediante ebullición a reflujo. A continuación, se aña-  
den, gota a gota, 33 partes de cloruro de N<sup>o</sup>-metil-homo-  
30

284868



piperazinopropilo, disueltas en 150 partes de tolueno.

La mezcla se hierve a reflujo, seguidamente, durante 14 horas. A continuación, se vierte sobre agua y se elabora normalmente. El N'-metil-homopiperazinopropil-iminoestilbena hierve a  $Kp_2$ : 226 a 235°C. El difumarato funde a 173-174°C.

Ejemplo 6:

Si se procede como en el Ejemplo 3, utilizando 30 partes de iminodibencilo en lugar del iminoestilbena, se obtiene N'-metil-homopiperazinopropil-iminodibencilo de  $Kp_2$  : 231 a 240°C. El difumarato funde a 188-191°C.

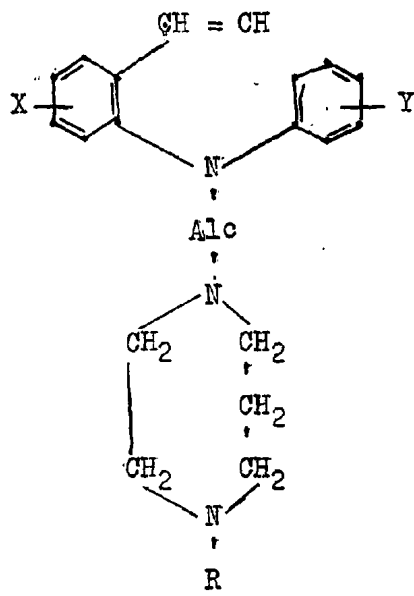
La presente solicitud que corresponde a la presentada en Alemania, con fecha 15 de Marzo de 1962, bajo el Nº D 38.363 y 15 de Marzo de 1962, bajo el Nº D 38.364, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

- N O T A -

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de la presente solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1.- Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general.

234808

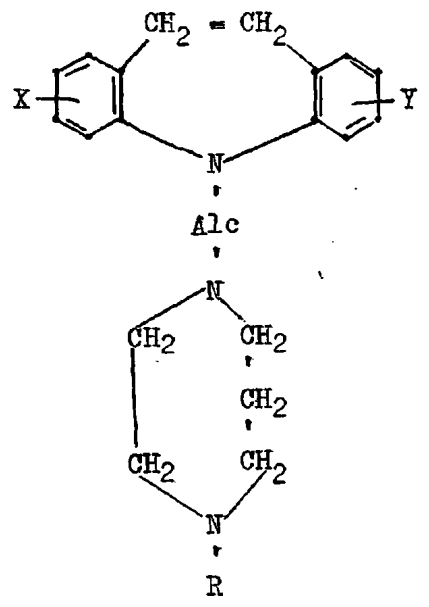


10

en la cual X e Y son iguales o diferentes y representan hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo trifluorometilo o acilo, Alc representa un grupo alcoholeno de cadena recta o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono, y

15

R representa un grupo alcoholo, oxialcoholo o aciloxialcoholo, caracterizado porque se deshidrogena de manera conocida un compuesto de la fórmula general



20

25

284808

después de lo cual se transforma eventualmente la base

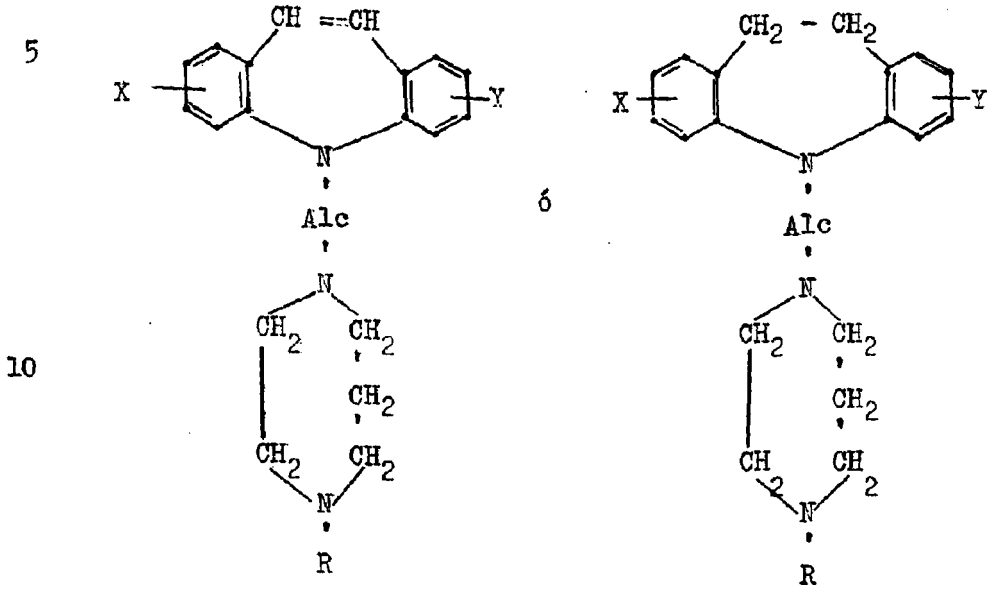
30

obtenida en una sal o en un compuesto de amonio cuater-



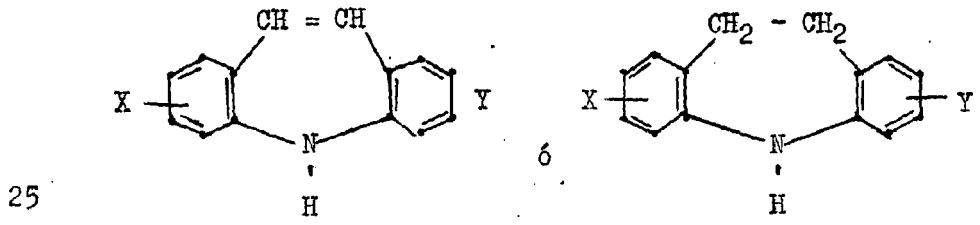
nario.

2.- Procedimiento para la preparación de compuestos de las fórmulas generales



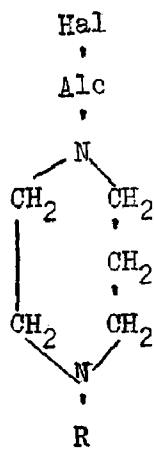
15 en las que X e Y son iguales o diferentes y representan hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo trifluoro - metilo o acilo, Alc significa un grupo alcoholeno recto o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono y R representa un grupo alcoholo, oxialcoholo o aciloxialcoholo, ca -

20 racterizado porque se hace reaccionar un compuesto de las formulas generales



con un compuesto de la fórmula general

284808



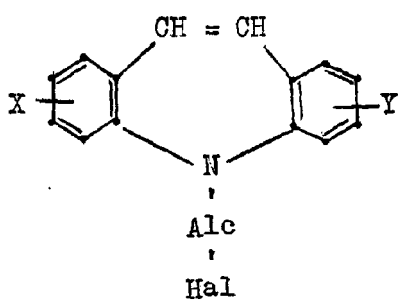
5

10

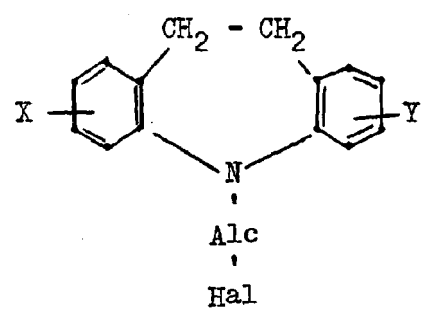
convenientemente a temperatura elevada y en presencia de un agente fijador de ácido,

ó b) se hace reaccionar un compuesto de las fórmulas generales

15



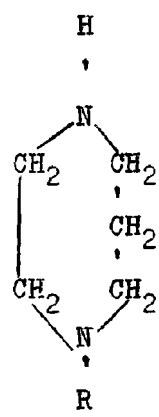
6



20

con un compuesto de la fórmula general

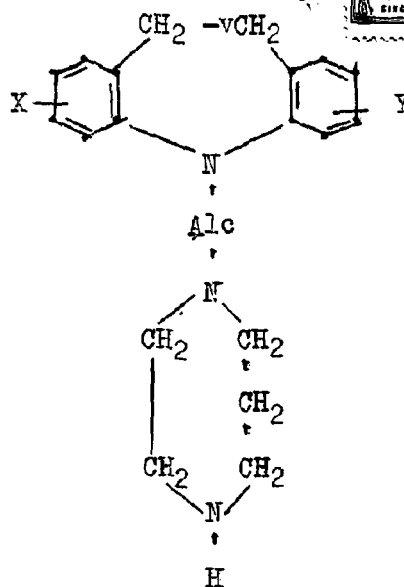
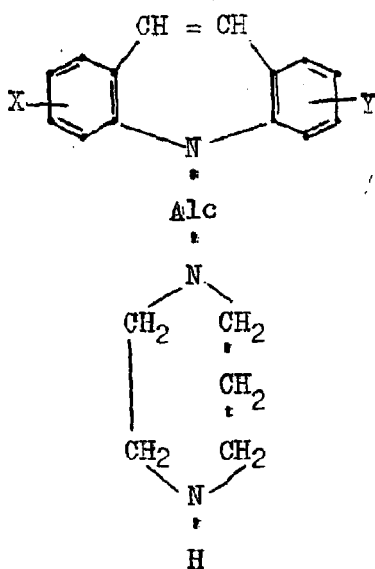
25



ó c) se hace reaccionar un compuesto de las fórmulas generales

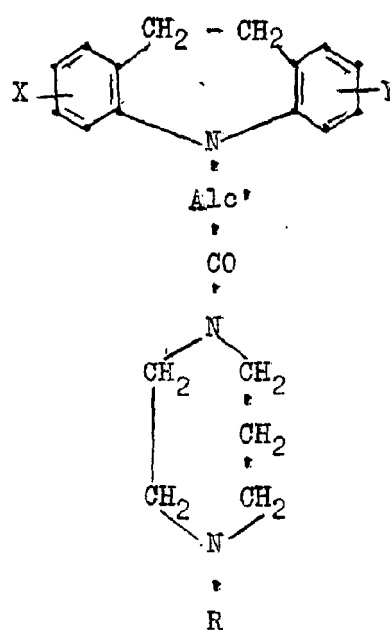
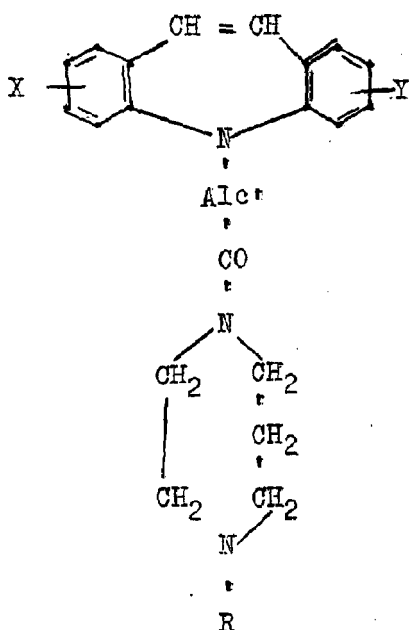
284808

284868



con un éster alcohólico, un alcohol halogenado o un éster alcohólico halogenado

o d) se reduce un compuesto de las fórmulas generales



25

por ejemplo con hidruro de litio y aluminio, en cuya fórmula  $Alc'$  representa un grupo alcoholeno que contiene un resto metileno menos que el grupo  $Alc.$ , después de lo cual se transforma eventualmente la base obtenida en una sal o en un compuesto de amonio cuaternario.

30

3.- Un procedimiento para la preparación de nuevos



compuestos farmacéuticamente valiosos.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

La presente Memoria consta de trece hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

7 MAY. 1968

*[Handwritten signature]*  
Asesor de Estudios  
del Plan

284808

PPR. *[Handwritten signature]*