

313656

RAN 4081/35



JUN. 1965

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE DERIVADOS DE
IMINODIBENCIOLO", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-
-LA ROCHE & CIE. SOCIÉTÉ ANONYME, domiciliada en BASILEA
(Suiza).

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevos derivados de
iminodibencilo y a un procedimiento para prepararlos.

Los nuevos derivados proporcionados por este
invento son los compuestos de la fórmula

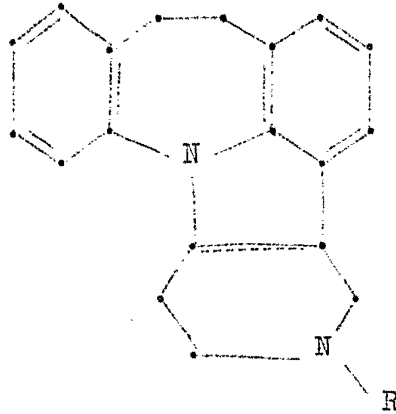
**POOR
QUALITY**



= 2 =

313656

5.



10.

donde la línea de puntos indica un enlace optativo
y R representa un grupo alquílico inferior,

15.

y sus sales de adición de ácido.

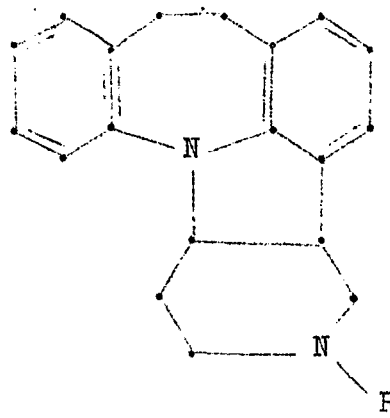
Los compuestos de este invento pueden usarse como
medicamentos. Los compuestos de la fórmula



= 3 =

313656

5.



10.

15.

donde R representa un grupo alquílico inferior,

20.

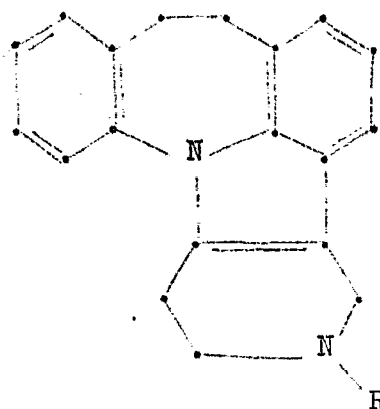
y sus sales de adición de ácido son particularmente interesantes a causa de su actividad antidepresora, que los hace útiles en medicina. Los derivados preferidos son los compuestos en los que R representa un grupo metílico o etílico, junto con sus clorhidratos. Los compuestos de la fórmula



= 4 =

313656

5.



10.

en que R representa el grupo metílico,

15.

y sus sales de adición de ácido tienen pedoroso efecto anti-serotonínico, asociado con un efecto antihistamínico y son, en consecuencia, útiles para las terapéuticas en que resulta deseable la combinación de propiedades. La sal preferida es el clorhidrato.

20.

Según el procedimiento establecido por este invento, los nuevos derivados citados se preparan haciendo reaccionar N-amino-iminodibencilo, o una sal suya, en un disolvente



= 5 =

313656

- inerte, con una 1-(alkilo inferior)-4-oxo-piperidina y ciclizando, por tratamiento con un agente ciclizante ácido, la hidrazona formada; o bien condensando un N-(alkiliden-amino inferior)-iminodibencilo con una 1-(alkilo inferior)-4-oxo-
5. -piperidina en presencia de 1 mol, por lo menos, de un ácido, reduciendo, si se desea, el producto de la ciclización en el enlace doble común a sus anillos heterocíclicos de cinco y seis miembros y convirtiendo, si se desea, el producto en la base libre y/o en una sal de adición de ácido.
10. El N-amino-iminodibencilo y sus sales de adición de ácido, utilizados como materiales de partida, pueden obtenerse convirtiendo iminodibencilo en su derivado N-nitroso, reduciendo este último con un hidruro de aluminio y metal alcalino y, si se desea, transformando el producto de la reducción
15. en una sal de adición de ácido. La conversión puede llevarse a cabo convenientemente en N,N-dimetil-formamida utilizando nitrato sódico en ácido clorhídrico 2-n, en frío. La reducción puede efectuarse convenientemente utilizando hidruro de litio-aluminio.
20. Los N-(alkilidenamino inferior)-iminodibencilos que cabe utilizar también como materiales de partida pueden obtenerse por reacción de N-nitroso-iminodibencilo con un haluro de magnesio-(alkilo inferior) por medio de una reacción de



GRIGNARD e hidrolizando el complejo GRIGNARD formado.

5. Un disolvente conveniente para efectuar la reacción del N-amino-iminodibencilo o sus sales con una 1-(alkilo inferior)-4-oxo-piperidina es un alcohol inferior (de preferencia, metanol o etanol); pero se apreciará que cabe usar otros disolventes que sean inertes en las condiciones de la reacción.

10. La ciclización del producto de la reacción pueden efectuarse convenientemente haciendo pasar cloruro de hidrógeno seco por la mezcla reaccional caliente de la etapa inicial. En alternativa, aunque esto no es en absoluto tan conveniente, puede aislarse la hidrazona de la mezcla reaccional y ciclizarse por tratamiento con un agente de ciclización ácido, como el ácido acético glacial, el ácido fosfórico o el ácido sulfúrico concentrado. Cuando se usa ácido fosfórico o ácido sulfúrico concentrado, la ciclización se efectúa de preferencia en un disolvente orgánico inerte, como el etanol.

20. Según otra modalidad del invento, estos compuestos de ciclización se preparan condensando un N-(alkilidenamino inferior)-iminodibencilo con una 1-(alkilo inferior)-4-oxo-piperidina en presencia de más de un mol de un ácido.



1965

= 7 =

313656

- Acidos aptos para utilizar en esta condensación son los ácidos alcanóicos inferiores (por ejemplo, el ácido acético glacial) y los ácidos halohídricos alcanóicos inferiores (por ejemplo, ácido clorhídrico etanólico). Se cree que la
5. condensación se desarrolla más deprisa a través de la hidrazona mencionada, hidrazona que luego se cicliza por efecto del ácido.

- La reducción del producto de ciclización se realiza preferentemente empleando sodio en una mezcla
10. de tetrahidrofurano y amoníaco líquido. Pueden utilizarse también reducciones ácidas, por ejemplo una reducción empleando zinc y ácido clorhídrico.

- Las sales de adición de ácido proporcionadas por este invento son las que se forman con los ácidos inorgánicos comunes (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido
15. bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico) y con los ácidos orgánicos comunes (por ejemplo, ácido succínico, ácido cítrico, ácido fumárico y ácido metansulfónico).

- Como se ha dicho antes, los nuevos derivados proporcionados por este invento son útiles en medicina. Se los puede
20. incorporar a preparados farmacéuticos que contengan uno o más compuestos de la fórmula anterior, o sus sales de



-1

313656

= 8 =

adición de ácido aceptables farmacéuticamente, en mezcla con un vehículo farmacéutico compatible. Los preparados pueden componerse para administración entérica o parentérica.

Los preparados sólidos para administración oral

5. incluyen las pastillas, las píldoras, los polvos y los granulados. El vehículo puede ser inorgánico (por ejemplo, talco) u orgánico (por ejemplo, lactosa, almidón). Asimismo pueden incluirse aditivos como el estearato de magnesio (un lubricante).

10. Los preparados líquidos para administración oral pueden comprender las emulsiones, las soluciones o las suspensiones que contengan los diluentes usuales utilizados corrientemente en farmacia, como agua y jalea de petróleo. Tales preparados líquidos pueden incluir agentes humectantes y

15. agentes de suspensión.

Los preparados pueden tener la forma de cápsulas hechas de material absorbible (por ejemplo, gelatina).

Los preparados líquidos pueden tener forma de soluciones, suspensiones o emulsiones estériles, acuosas o no acuosas. Medios útiles de suspensión son los polioxietilenglicoles y los aceites vegetales. En esta

20. forma, los preparados pueden contener también coadyuvantes, como agentes emulgentes y dispersantes.

313656



1965

= 9 =

Los preparados farmacéuticos pueden someterse a las operaciones usuales en farmacia, como la esterilización y pueden también estar combinados con otros materiales de valor terapéutico.

5. EJEMPLO 1.

204,3 g (0,829 moles) de clorhidrato de N-amino-
-iminodibencilo en 829 cc de etanol se trataron con 93,6 g
(0,829 moles) de 1-metil-piperidona-(4) y se calentó la
mezcla en reflujo durante 1 hora. Luego se hizo pasar
10. cloruro de hidrógeno seco, mientras se agitaba, y esto
produjo una reacción exotérmica, con formación de cloruro
amónico. Si prosiguió el paso de cloruro de hidrógeno con
calentamiento y agitación durante 1 hora o hasta que la mez-
cla estuvo saturada. Luego se filtró la mezcla reaccional y
15. se evaporó el filtrado en vacío. Se sacudió el residuo con
1,3 litros de agua y 300 cc de éter, se alcalinizó la solu-
ción acuosa límpida y se la extrajo varias veces con cloro-
formo. Los extractos cloroformícos, combinados, se lavaron
con agua, se secaron y se evaporaron y el residuo se crista-
20. lizó en metanol. Se obtuvieron 3 cosechas de un material só-
lido, con un rendimiento total de 193,7 gramos (81,1% del
teórico). El producto formó cristales de color de paja y
punto de fusión 149-151°C. Por ulterior cristalización en



-1 J

= 10 =

313656

- acetato de etilo o purificación en alúmina, se obtuvo 11-metilo-5,6,10,11,12,13-hexahidro-1-benzazepino- $\Delta^3,2,1$ -h,i/pirido- $\Delta^4,3$ -b/indol, en forma de un sólido blanco, de punto de fusión 152-153°C. El clorhidrato tenía un punto de fusión de 262-264°C y en solución etanólica manifestó las características siguientes: max a 213 milimicras, 259 milimicras, 295 milimicras y 305 milimicras; y min a 241 milimicras, 287 milimicras y 299 milimicras (log = 4,49, 4,15, 4,03, 4,13, 3,93, 3,91 y 4,02 respectivamente).

10.

La solución etanólica del N-amino-iminodibencilo y la 4-metil-piperidona-(4) puede evaporarse después del calentamiento en reflujo, a fin de obtener la hidrazona en forma de cristales de punto de fusión 93-95°C. Esta hidrazona puede luego ciclizarse por tratamiento con cloruro de hidrógeno seco en etanol.

15.

El 11-etil-5,6,10,11,12,13-hexahidro-1-benzazepina- $\Delta^3,2,1$ -h,i/pirido- $\Delta^4,3$ -b/indol (de punto de fusión 94-95°C) y su clorhidrato (de punto de fusión 276-277°C) se obtuvieron de manera semejante a la que acaba de describirse, utilizando 1-etil-piperidona-(4) en lugar de 1-metil-piperidona-(4).

20.

144,2 gramos (0,5 moles), de 11-metil-5,6,10,11,12,13-hexahidro-1-benzazepino- $\Delta^3,2,1$ -h,i/pirido- $\Delta^4,3$ -b/indol se agitaron con 1440 cc de tetrahidrofurano seco y 2880 cc de amo-

513656



= 11 =

- niaco líquido y se trataron con 25,3 gramos (1,1 moles) de sodio. El sodio se agregó en trozos pequeños, hasta que se estableció una coloración azul permanente. La adición requirió alrededor de $\frac{1}{2}$ hora. Después de otra $\frac{1}{2}$ hora se trató la mezcla con 80 gramos (1,5 moles) de cloruro amónico y se la dejó evaporar. Se eliminó el tetrahidrofurano en vacío y se trató el residuo con cloroformo y con agua. La separación y la evaporación de la capa clorofórmica dieron
5. 11-etil-5,6,9b,10,11,12,13,13a-octahidro-1-benzazepina/3,2,1-h,i/pirido/4,3-b/indol bruto. Este producto bruto, después se cristalizó en metanol, dio el producto puro, de punto de fusión 121-123°C. El rendimiento fue de 132,8 gramos (91,4% del teórico). El clorhidrato fundió a 265-267°C y en solución 0,01-n de ácido clorhídrico manifestó las características siguientes: max a 206-208 milimicras y 288 milimicras; min a 246-248 milimicras (log = 4,49, 4,12 y 2,52, respectivamente).
10. El 11-etil-5,6,9b,10,11,12,13,13a-octahidro-1-benzazepino/3,2,1-h,i/pirido/4,3-b/indol y su clorhidrato se prepararon conforme a los detalles expuestos antes, utilizando el compuesto 11-etil-hexahidro apropiado. El clorhidrato fundió a 245°C.
15. 20.



= 12 =

El clorhidrato de N-amino-iminodibencilo que sirve de material de partida puede ser preparado como sigue:

- Se agitaron 195 g (1 mol) de iminodibencilo con 1950 cc de N,N-dimetil-formamida. Se agregaron 76 g (1,1 moles) de nitrito sódico y a continuación se añadieron 1000 cc (2 moles) de ácido clorhídrico 2-n, en un período de 3/4 horas y mientras se mantenía la temperatura a 3°C-8°C por medio de un baño refrigerador. Se apartó el baño refrigerador y se agitó la mezcla durante 1/2 hora, luego se la vir-
10. tió en 3 a 4 litros de agua, mientras se agitaba y se prosiguió la agitación por 1/4 hora. Se separó el producto por filtración, se le lavó con agua y con etanol enfriado con hielo y se secó en vacío. El N-nitroso-iminodibencilo obtenido formó un polvo de color pardo-amarillento y punto de
15. fusión 112-113°C. Rendimiento, 215 gramos (95,9% del teórico).

- 215 gramos (0,96 moles) de este N-nitroso-iminodibencilo en 850 cc de tetrahidrofurano seco se añadieron despacio a una suspensión agitada de 43,7 gramos (1,2 por 0,96 moles) de hidruro de litio-aluminio en 860 cc de éter seco,
20. bajo nitrógeno. Se mantuvo la temperatura a 25°C-30°C por calentamiento al principio y con refrigeración luego cuando fue necesario. La adición ocupó una hora y la reacción resultó ligeramente exotérmica. Una vez terminada la adición,

313656



= 13 =

- se calentó la mezcla a 30-35°C, durante 20 minutos, se la enfrió en hielo y se la descompuso de la manera ordinaria. Se separó por filtración el precipitado de alúmina, se evaporó el filtrado en vacío y se volvió a disolver el residuo en 500 cc de éter. Se agitó la solución etérea enérgicamente, bajo nitrógeno y se la trató con 1 litro de ácido clorhídrico 2-n, lo que dio un precipitado de clorhidrato de N-amino-iminodibencilo, que fue separado por filtración, lavado con éter y con ácido clorhídrico 2-n y secado en vacío a 45°C. Se obtuvieron 181 gramos (76,4% de la teoría) de clorhidrato de N-amino-iminodibencilo, que formó un sólido gris, de punto de fusión 132-135°C. La recrystalización en alcohol/éter dio un sólido blanco, de punto de fusión 140°C aproximadamente (con descomposición).
- 5.
- 10.
- 15.

- El tratamiento del filtrado ácidoacuoso con álcali proporcionó 18 gramos (8,9% de la teoría) de N-amino-iminodibencilo libre, que hirvió a 145-148°C/0,08 mm. Después de cristalización en éter de petróleo, esta base fundió a 54-55°C.
- 20.

EJEMPLO 2.

- Se disolvieron en 25 cc de ácido acético glacial 2,5 gramos (0,0106 moles) de N-etilidocnamino-iminodibencilo y 1,31 gramos (1,1 x 0,0106 moles) de 1-metil-piperidona-(4) y se le calentó la solución a 100°C durante 1/2 hora.
- 25.

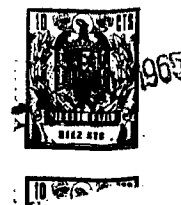
313656



= 14 =

- Después de evaporar bajo presión reducida, se disolvió el residuo en agua, se le extrajo con éter, se alcalinizó la solución acuosa y se la extrajo con benceno. La solución bencénica se secó y se purificó cromatografiándola en alúmina. La evaporación del eluato proporcionó una goma, que cristalizada en acetona, dio 11-metil-5,6,10,11,12,13-hexahidro-1-benzazepino[3,2,1-h,1]pirido[4,3-b]indol, de punto de fusión 148-150°C.
- 5.
10. Este producto puede reducirse tal como se ha expuesto en el ejemplo 1.
- El N-etilidencamino-iminodibencilo que sirve de material de partida puede prepararse a base de N-nitroso-iminodibencilo de la manera siguiente:
15. 5 gramos (0,0223 moles) de N-nitroso-iminodibencilo en 40 cc de tetrahidrofurano se añadieron, agitando y en el curso de 3/4 hora, a una solución de yoduro de etil-magnesio (hecha a base de 13,9 gramos - 0,0892 moles - de yoduro de etilo y 2,15 gramos - 0,0892 moles - de magnesio en 120 cc de éter seco). Se mantuvo la temperatura a 25°C. Al cabo de 1 hora más, se descompuso la mezcla con hielo y con ácido acético diluido y se extrajo con éter el producto bruto. Después de evaporar y de cromatografiar en columna sobre alúmina en solución bencénica, se aisló N-etilidenamino-imino-
- 20.

313656



= 15 =

dibencilo en forma de cristales, que fundieron a 65°C después de cristalización en metanol.

EJEMPLO 3.

5. Se calentó en reflujo durante 4 horas una mezcla de 1 g (0,0042 moles) de N-etilidenamino-iminodibencilo, 0,48 g (0,0042 moles) de 1-metil-piperidona-(4), 15 cc de etanol y 2,8 cc (0,0084 moles) de ácido clorhídrico etanólico 3-n. Se evaporó el disolvente bajo presión reducida, se añadió agua y se extrajo la mezcla con éter. Se alcalinizó la capa acuosa con solución diluida de hidróxido amónico y se extrajo con cloroformo. Evaporando el extracto secado, se obtuvieron 0,4 gramos (32,8% de la teoría) de 11-metil-5,6,10,11,12,13-hexahidro-1-benzazepino[3,2,1-h,i]pirido-4,3-b]indol bruto. El producto bruto, cristalizado en acetona, dio un sólido blanco, de punto de fusión 148-150°C.
- 10.
- 15.

Este producto puede reducirse tal como se describe en el ejemplo 1.

EJEMPLO 4.

20. En un recipiente opaco, se mezclan en seco y con exclusión del aire 25 g de clorhidrato de 11-metil-5,6,9b,10,11,12,13,13a-octahidro-1-benzazepino[3,2,1-h,i]pirido-4,3-b]indol, 125 g de lactosa, 4 g de talco y 1 g de estearato magnésico. Se comprime la mezcla en pastillas

313656



= 16 =

entalladas de 8 mm de diámetro cada una, que pesan 155 mg y que contienen 25 mg de sustancia activa.

EJEMPLO 5.

5. Se preparan pastillas que contienen cada una 25 mg de clorhidrato de 11-metil-5,6,10,11,12,13-hexahidro-1-benzazepino- $\left[\begin{smallmatrix} 3,2,1-h,1 \\ 4,3-b \end{smallmatrix} \right]$ indol mezclando en seco 50 g de sustancia activa, 250 g de lactosa, 8 g de talco y 2 g de estearato magnésico en un recipiente opaco, con exclusión del aire, y comprimiendo la mezcla seca en pastillas entalladas de 8 mm de diámetro cada una y que pesan 155 mg.
- 10.

313656



JUN. 1965

= 17 =

N O T A

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad inglesa nº 22738/64 del 2 de Junio de 1964:

5. 1. Un procedimiento para la preparación de derivados de iminodibencilo, caracterizado porque consiste en hacer reaccionar N-amino-iminodibencilo, o una sal de éste, en un disolvente inerte, con una 1-(alkilo inferior)-4-oxo-piperidina y ciclizar por tratamiento con un agente ciclizante ácido, la hidrazona formada; o bien en condensar un N-(alkilidienamino inferior)-iminodibencilo con una 1-(alkilo inferior)-4-oxo-piperidina en presencia de un mol, por lo menos, de un ácido, reducir, si se desea, el producto de la ciclización en el enlace doble común a sus anillos heterocíclicos de 5 y 6 miembros y convertir, si se desea, el producto en la base libre y/o en una sal de adición de ácido.
 - 10.
 - 15.
2. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, que se caracteriza por hacerse reaccionar N-



- amino-iminodibencilo, o una sal suya, en un disolvente ácido, con una 1-(alquilo inferior)-4-oxo-piperidina, ciclizar, por tratamiento con un agente ciclizante ácido, la hidrazona formada, reducir el producto de la ciclización en el enlace doble común a sus anillos heterocíclicos de 5 y 6 miembros y convertir, si se desea, el producto de la reducción en una sal de adición de ácido.
- 5.
3. Un procedimiento como se define en la reivindicación 2, caracterizado por usarse 1-metil-4-oxo-piperidina.
- 10.
4. Un procedimiento como se define en la reivindicación 2, caracterizado por usarse 1-etil-4-oxo-piperidina.
5. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por hacerse reaccionar N-amino-iminodibencilo, o una sal de éste, en un disolvente inerte, con una 1-(alquilo inferior)-4-oxo-piperidina, ciclizar, por tratamiento con un agente ciclizante ácido, la hidrazona formada y convertir, si se desea, el producto en la base libre o una sal distinta.
- 15.
6. Un procedimiento como se define en la reivindicación 5, caracterizado por usarse 1-metil-4-oxo-piperidina.
- 20.
7. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado en que el citado disolvente

313656



= 19 =

inerte es un alcohol inferior.

5. 8. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado en que la ciclización se efectúa haciendo pasar por la mezcla reaccional caliente cloruro de hidrógeno seco.
9. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado en que la reducción se efectúa empleando sodio en una mezcla de tetrahidrofurano y amoníaco líquido.
10. 10. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 1, caracterizado por condensarse N-(alkilidona-amino inferior)-iminodibencilo con 1-metil- o 1-etil-piperidona-(4), reducirse el producto de la ciclización y, si se desea, convertirse éste en una sal de adición de ácido.
15. 11. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por condensarse un N-(alkilidona-amino inferior)-iminodibencilo, con 1-metil-piperidona-(4) y convertirse, si se desea, el producto de la cicliza-

313656



= 20 =

ción en la base libre o en una sal distinta.

12. Un procedimiento para la preparación de derivados de iminodibencilo.

5. Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 20 hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 1 de Junio de 1965

P.C.

JAIME ISERN

P. P.