

21 S



224062

62

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE N-AMINOALCOILDERIVADOS DE UN IMINODIBENCULO SUBSTITUIDO", a favor de J. R. GEIGY A.G., de nacionalidad suiza, domiciliada en BASILEA, (Suiza).

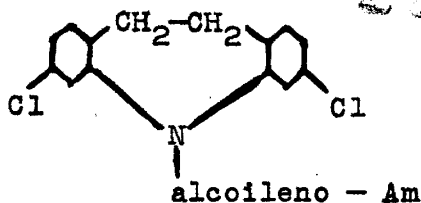
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a nuevos iminodibencilderivados substituídos, básicamente alcoilados, con propiedades farmacológicas valiosas, y a la preparación de los mismos.

5. Los derivados de 3,7-dicloro-iminodibencilo (3,7-dicloro-10,11-dihidro-5-dibenzo[b,f]azepina) no han llegado a ser conocidos hasta el presente. Ahora bien, se ha encontrado que tales compuestos de fórmula general

224062



en la cual significan

alcoileno un radical alcoileno con 2-6 átomos de carbono y con 2-4 eslabones de puente, y

Am un radical dialcoilamino de bajo peso molecular, o un radical alcoilenimino con 5-6 eslabones de anillo,

5.

presentan interesantes propiedades farmacológicas, particularmente eficacia antialérgica y sedante, entrando en consideración, entre otros, para el tratamiento de ciertas formas de enfermedades mentales.

10.

Las sales de amonio cuaternarias que se derivan de las bases terciarias antes definidas, en parte surten efecto como ganglioplégicas.

Para la preparación de los nuevos compuestos se puede transponer 3,7-dicloro-iminodibencilo en presencia de medios fijadores de ácidos, con un éter apto para reaccionar, de un alcohol de fórmula general

15.



en la cual alcoilen y Am tienen la significación antes indicada. Como medios fijadores de ácidos resultan apropiados, particularmente, amida sódica, amida de litio, amida potásica, sodio, o potasio, mediante los cuales se transforma el 3,7-dicloro-iminodibencilo, con ventaja, inmediatamente antes de la reacción, en su sal alcalina. La transposición se lleva a cabo bajo calentamiento, preferentemente en un disolvente orgánico inerte, como por ejemplo benceno, tolueno, o

25.



224062

xileno.

Como ésteres aptos para reaccionar, de aminoalcoholes de fórmula general

HO - alcoileno - Am

entran en consideración, particularmente los halogenuros, citándose en detalle:

5. Cloruro de dimetilaminoetilo, cloruro de dietilaminoetilo, cloruro de metiletil-amino-etilo, cloruro de piperidinoetilo, cloruro de pirrolidinoetilo, cloruro de morfolinoetilo, cloruro de beta-dimetilamino-propilo, cloruro de beta-dimetilamino-isopropilo, cloruro de gamma-dimetilamino-propilo, cloruro de delta-dimetilamino-butilo, cloruro de alfa-metil-gamma-dimetilamino-pentilo, cloruro de di-n-propilamino-etilo, cloruro de metil-isopropilamino-etilo, cloruro de di-isobutilamino-etilo, cloruro de di-n-butilamino-etilo, o los correspondientes bromuros o yoduros.
- 10.
- 15.

El 3,7-dicloro-iminodibencilo puede ser preparado partiendo de 2,2'-diamino-4,4'-diclorodibencilo por calentamiento con ácido polifosfórico a 220-300°.

20. Por acumulación de halogenuros o sulfatos de alcoholes alifáticos o aralifáticos, por ejemplo de yoduro de metilo, sulfato de dimetilo, bromuro de etilo, o cloruro de bencilo, se originan de los aminoalcoil-dicloro-iminodibencilos, compuestos de amonio cuaternarios, de la manera usual.

25. Con ácidos inorgánicos u orgánicos, como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metansulfónico, ácido etandisulfónico, ácido acético, ácido cítrico, ácido málico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido benzoico, ácido ftálico, las bases terciarias forman sales solubles en agua.

224062

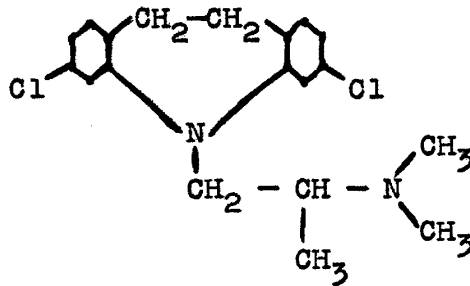
21 SE



Los siguientes ejemplos servirán para ilustración de la invención; en ellos, en tanto que no se observe otra cosa, las partes significan partes en peso, a cuyo efecto las partes en peso se comportan con respecto a las partes en volumen como el g con respecto al cc. Las indicaciones de temperatura se refieren a grados centígrados.

5.

E J E M P L O 1.



10.

13.2 partes de 3,7-dicloro-iminodibencilo son disueltas en 50 partes en volumen de benceno absoluto. A ello se adiciona 7 partes de cloruro de beta-dimetilamino-propilo en 50 partes en volumen de benceno absoluto, seguidamente se añade a gotas a 45-55° dentro de media hora 2.1 partes de amida sódica en tolueno, manteniendo a continuación aun durante dos horas a esta temperatura, y finalmente se hierve

15.

bajo reflujo durante 14 horas. Entonces se enfría y se sacude con agua. Luego la capa bencénica es sacudida repetidas veces con 20 partes en volumen de ácido acético 2n cada vez. Los extractos acéticos reunidos son alcalinizados con amoníaco concentrado y la base segregada es recogida en éter. La

20.

solución etérea es lavada con agua, secada, y evaporada. El residuo es destilado al vacío elevado, en cuya operación la 5-(beta-dimetilamino-propil)-3,7-dicloro-iminodibencilo (5-(beta-dimetilamino-propil)-3,7-dicloro-10,11-dihidro-5-dibenzoazepina) pasa bajo 0.004 mm de presión a 173-175°.

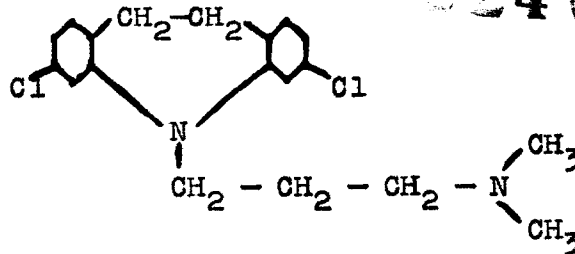


21 S

Con ácido clorhídrico alcohólico se obtiene el clorhidrato de punto de fusión 254°.

E J E M P L O 2.

224062



5. 13.2 partes de 3,7-dicloro-iminodibencilo son disueltas en 50 partes en volumen de benceno absoluto y mezcladas con una solución de 2.2 partes de amida sódica en tolueno, siendo hervidas durante una hora bajo reflujo para la formación de la sal sódica. Seguidamente se enfría a 50° y se mezcla bajo agitación con una solución de 6.5 partes de cloruro de gamma-dimetilamino-propilo en benceno absoluto. Se sigue agitando durante 2 horas a 50° y a continuación se hierve durante 16 horas bajo reflujo. Entonces se filtra por aspiración en caliente a través de algo de carbón, se lava a fondo el material de filtración con benceno caliente, y se evapora al vacío las soluciones bencénicas reunidas. El residuo es destilado al vacío elevado, la 5-(gamma-dimetilaminopropil)-3,7-dicloro-iminodibencilo (5-(gamma-dimetilaminopropil)-3,7-dicloro-10,11-dihidro-5-dibenzo[b,f]azepina) pasa, bajo 0.01 mm de presión, a 175-179°.
10. El clorhidrato preparado con ácido clorhídrico alcohólico, puede ser recristalizado de acetona y funde entonces a 174-175°.

15. De manera análoga se obtiene la 5-(beta-piperidino-etil)-3,7-dicloro-iminodibencilo (5-(beta-piperidino-etil)-3,7-dicloro-10,11-dihidro-5-dibenzo[b,f]azepina) de punto

20.

25.



224062

de ebullición_{0.007} 191-193°, cuyo clorhidrato funde a 238-240°.

El invento, en su esencialidad, puede ser desarrollado en otras formas de realización, que difieran en detalle de las indicadas a título de ejemplo, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, llevarse a la práctica con los medios y aparatos más adecuados, por quedar todo ello comprendido en el espíritu de las reivindicaciones.

5.

= . =

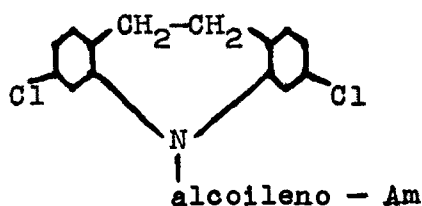
N O T A

10.

Descrito el objeto de la invención se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad suiza número 10 504 del 22 de Septiembre de 1954.

15.

1. Procedimiento para la preparación de N-aminoalcoilderivados de un iminodibencilo substituído, caracterizado porque se prepara compuestos que responden a la fórmula general



en la cual significan

alcoileno un radical alcoileno con 2-6 átomos de carbono y 2-4 eslabones de puente, y

20.

Am un radical dialcoilamino de bajo peso molecular, o un radical alcoilénimino con 5-6 eslabones de



224062

anillo,

por transposición de 3,7-dicloro-iminodibencilo con ésteres aptos para reaccionar, de alcoholes de fórmula general

HO - alcoileno - Am

5. en la cual alcoileno y Am tienen el significado antes indicado, transformando éstos, en caso deseado, por tratamiento con halogenuros, o sulfatos de alcoholes alifáticos o aralifáticos, o con ácidos inorgánicos u orgánicos, en sus amoniocompuestos cuaternarios, o en sus sales.

10. 2. Procedimiento para la preparación de N-aminoalcoilderivados de un iminodibencilo substituído.

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

Madrid, a 21 de Septiembre de 1955.

J. R. GEIGY A.G.

p.a.

JAIME ISERN MIRALLES
P. P.