

21 S



224063

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

220063

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION 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 un procedimiento para la preparación de un iminodibencilo substituído.

El iminodibencilo (10,11-dihidro-5-dibenzo**[b,f]**azepina) es de interés como substancia de partida para diversas materias activas farmacológicas, que de él resultan por substitución en el átomo de nitrógeno. Por ejemplo, por introducción de radicales amino-terc.-alcoílo, se obtiene materias con eficacia antialérgica y sedante, y por introducción de radicales amino-terc.-alcanoílo, materias con eficacia anestésica local.

5.

10.



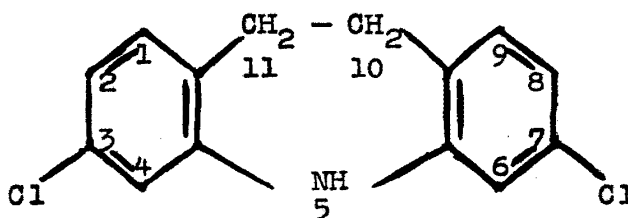
220063

2185

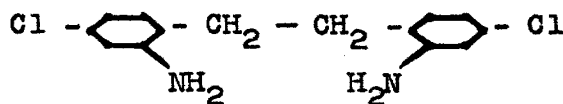
5. El iminodibencilo puede ser obtenido según Thiele y Holzinger, A. 305, 96 (1899), por prolongado calentamiento a 265-275° de partes iguales de la base 2,2-diamino-dibencilo y de su diclorhidrato. Como materia de partida para la preparación del 2,2'-diaminodibencilo sirve el cloruro de 2-nitro-bencilo que es transformado mediante lejía potásica en 2,2'-dinitro-estilbeno, el cual puede ser reducido directamente en el 2,2'-diamino-dibencilo.

10. Hasta el presente no se ha llegado a conocer productos de sustitución del iminodibencilo. La transferencia del método de Thiele y Holzinger a materias de partida substituídas, hasta el presente no ha conducido a ningún resultado positivo.

15. Ahora bien, se ha encontrado, sorprendentemente, que se puede preparar con buen rendimiento el 3,7-dicloro-iminodibencilo que responde a la fórmula



20. (3,7-dicloro-10,11-dihidro-5-dibenzo[b,f]azepina), calentando a 220-300°, convenientemente a alrededor de 280°, un 2,2'-diamino-4,4'-dicloro-dibencilo que responde a la fórmula general



o sus difosfatos, con ácido polifosfórico.

El 2,2'-diamino-4,4'-dicloro-dibencilo, por su parte, es obtenible por oxidación, por ejemplo mediante nitrito

220063

21 S



- de amilo, de 2 moléculas de 2-nitro-4-cloro-tolueno, para formar 2,2'-dinitro-4,4'-dicloro-dibencilo, e hidrogenación catalítica del mismo. No sólo el cierre de anillo en el dicloro-iminodibencilo transcurre, de la manera según la invención, con mejor rendimiento que con el conocido procedimiento de cierre de anillo en el iminodibencilo no substituído, sino asimismo el 2,2'-diamino-4,4'-dicloro-dibencilo como materia de partida para esta finalidad es más fácilmente accesible que el 2,2'-diamino-dibencilo.
- 5.
10. El 3,7-dicloro-iminodibencilo que se puede preparar según la invención, en contraposición al cuerpo básico, ya no forma ningún clorhidrato. En cambio, puede ser substituído en el átomo de nitrógeno, de modo análogo al iminodibencilo, conduciendo, por lo tanto, a nuevos grupos de compuestos con interesantes propiedades farmacológicas.
- 15.
- El siguiente ejemplo dilucidará más detenidamente la preparación del nuevo compuesto. En el mismo, en tanto que no se especifique de otra manera, las partes significan partes en peso; éstas se comportan con respecto a las partes en volumen como el g con respecto al cc. Las temperaturas están indicadas en grados centígrados.
- 20.
- E J E M P L O.
- a) 363 partes de 2-nitro-4-cloro-tolueno son disueltas en 640 partes en volumen de éter absoluto, adicionando a ello 234 partes de nitrito de amilo. La solución obtenida es enfriada a aproximadamente 10° y seguidamente adicionada a gotas, dentro de aproximadamente 1 1/4 horas, a una temperatura de 0-8°, a una suspensión de 136 partes de etilato sódico en 640 partes en volumen de éter absoluto. Seguidamente se quita la refrigeración, y se agita durante 18 horas a tem-
- 25.
- 30.

220063

21 S



peratura ambiente. Al cabo de este tiempo, la mezcla reaccional es descompuesta con aproximadamente 1000 partes de agua, el residuo es filtrado por aspiración, agitado con más o menos 300-400 partes en volumen de acetona y otra vez filtrado por aspiración. Se lava con éter y se obtiene el 2,2'-dinitro-4,4'-dicloro-dibencilo de punto de fusión 192-194°.

5. b) 160 partes del 2,2'-dinitro-4,4'-dicloro-dibencilo antes obtenido, son disueltas en 900 partes en volumen de dioxano, e hidrogenados a 40-50° en presencia de 45 partes de níquel Raney a presión atmosférica. La cantidad de hidrógeno calculada (6 moles) ha quedado absorbida al cabo de aproximadamente 24 horas. Entonces se calienta a alrededor de 90-95° en el baño de vapor y se filtra del catalizador por aspiración. Al concentrar la solución de dioxano va cristalizándose el 2,2'-diamino-4,4'-diclorodibencilo; su punto de fusión está situado a 143°.
- 10.
- 15.

- Para la preparación del 3,7-dicloro-iminodibencilo no es necesario aislar la diamina libre, sino que se adiciona a la solución caliente de dioxano 200 partes de ácido fosfórico (2,2 moles), después de lo cual se cristaliza inmediatamente el difosfato. Después de dejar reposar en hielo, se filtra por aspiración, se lava posteriormente con poco acetato de etilo, y entonces se seca a 100°. El difosfato funde a 246°.
- 20.

25. c) 100 partes de difosfato de 2,2'-diamino-4,4'-dicloro-dibencilo son mezcladas con 300 partes de ácido polifosfórico y calentadas durante 40 minutos a 280° en baño de aire, en cuya operación se va segregando en la superficie el producto reaccional. Seguidamente se enfría, se vierte en 1500 partes de agua helada, y se extrae dos veces con éter. Las
- 30.



220063 21 SEP

5. soluciones etéreas son lavadas con ácido clorhídrico 2n y agua, y entonces secadas sobre sulfato sódico. Se destila el éter y se recristaliza de benceno (punto de ebullición 80-100°). El punto de fusión del 3,7-dicloro-iminodibencilo es de 114-115°.

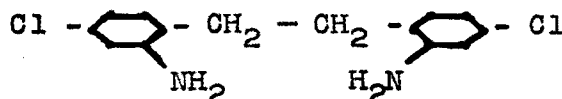
10. El invento, en su esencialidad, puede ser desarrollado en otras formas de realización que difieran en detalle de la indicada a título de ejemplo, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, llevarse a la práctica con los medios y aparatos más adecuados, por quedar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

= . =

N O T A

15. Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad suiza nº 10 505 del 22 de Septiembre de 1954.

1. Procedimiento para la preparación de un iminodibencilo sustituido, caracterizado porque se calienta a 220-300°, 2,2'-diamino-4,4'-diclorodibencilo que responde a la fórmula



20. o el difosfato del mismo, con ácido polifosfórico.

2. Procedimiento para la preparación de un iminodibencilo sustituido.

220063 21



Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de seis 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.



tr:jpt
o/mp.