

AÑO 1958

Expediente núm.

242058



REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCIÓN

242058

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una **PATENTE DE INVENCIÓN** por **20** años, en España

a favor de

J.R. GEIGY, A.G., de nacionalidad

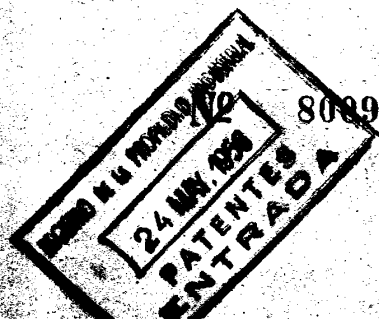
suiza domiciliado en **Basilea (Suiza)**,

calle de "....." núm. "....."

por:

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS BASICOS DEL IMING-DEBENCILO".

242058



Agente Sr. **JAIMÉ ISERN MIRALLÉS**

24



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

242058

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS BASICOS DEL
IMINO-DIBENCILLO", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY, A.G.,
domiciliada en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de derivados básicos del imino-dibencilo.

Hasta la actualidad no se había descubierto los derivados básicos del imino-dibencilo que responden a la fórmula general I del gráfico adjunto, en la cual

5.

Alkileno significa un radical de alquileno que comprende 2 a 6 átomos de carbono, de los cuales 2 a 4 están en la cadena principal, y

Am un radical dialkilaminado de bajo peso molecular o un radical de piperidina, pirrolidina o morfolina,

10.

24 M



242058

y en la cual, los núcleos A y B pueden comprender, como sustituyentes, un halógeno o grupos alquílicos o alcoílicos de bajo peso molecular. Hasta la fecha, ni la substancia de base ni los derivados, cualesquiera que sean, del imino-dibencilo no han adquirido una importancia terapéutica.

5.

Ahora bien, la solicitante ha encontrado que los derivados básicos definidos precedentemente incluyen compuestos de acción farmacológica, por ejemplo antialérgica, y la presente invención comprende, siempre que no sean destinados a servir como remedios, estos derivados básicos, así como sus sales y compuestos de amonio cuaternarios, y la preparación de estos compuestos.

10.

Se puede preparar los nuevos compuestos según dos caminos diferentes, pero relacionados entre sí. Así se puede hacer reaccionar el imino dibencilo, que también puede estar sustituido por un halógeno o por grupos alquílicos o alcoílicos de bajo peso molecular, en presencia de agentes fijadores de ácidos, con un éster reactivo de un alcohol que responde a la fórmula general:

15.



20.

en la cual alkileno y Am tienen la significación facilitada precedentemente. Como agentes fijadores de ácidos son particularmente apropiados los amidos de sodio, litio y potasio, el sodio y el potasio, gracias a los cuales se transforma el imino-dibencilo, de preferencia inmediatamente antes de la reacción, en su sal alcalina. La reacción se llevará a cabo preferiblemente por calentamiento en un disolvente orgánico inerte tal como el benceno, el tolueno o el xileno.

25.

Como ésteres reactivos de amino-alcoholes de fórmula



24 M

general:

HO-Alkileno-Am

242058

entran en consideración, particularmente los halogenuros, entre los que se puede citar:

- 5. los cloruros de dimetilamino-etilo, de dietilamino-etilo, de metiletilamino-etilo, de piperidino-etilo, de pirrolidino-etilo, de morfolino-etilo, de beta-dimetilamino-propilo, de beta-dimetilamino-isopropilo, de gamma-dimetilamino-propilo, de delta-dimetilamino-butilo, de alfa-metil-delta-dimetilamino-
- 10. -pentilo, de di-n-propilamino-etilo, de metil-isopropilamino-etilo, de di-isobutilamino-etilo y de di-n-butilamino-etilo, o los bromuros o yoduros correspondientes.

Además, también se puede hacer reaccionar una molécula de un imino-dibencilo substituído, de una manera correspondiente, primero con una molécula de un mono- o di-éster reactivo de un glicol de fórmula general:

15.

HO-Alkileno-Am

en la cual alkileno tiene la significación dada precedentemente, en presencia de un agente fijador de ácidos, y luego, en el caso de emplear un mono-éster, transformar el grupo hidroxilo residual en grupo de éster reactivo, haciendo reaccionar después el éster de N-hidroxi-alkilimino-dibencilo obtenido en los dos casos con una amina secundaria de fórmula general

20.

Am - H

en la cual Am tiene la significación dada precedentemente.

Como ésteres reactivos de glicoles de fórmula general

HO-Alkileno-OH



242058 24 MAY 1955

entran, particularmente, en consideración los halogenuros, y más generalmente, por ejemplo, los ésteres de ácidos aril-sulfónicos, así como los di-ésteres mixtos.

5. Se obtiene el imino-dibencilo por calentamiento de clorhidrato de o,o'-diamino-dibencilo según Thiele y Holzinger, A. 305, 100 (1899). Se puede obtener imino-dibencilos substituidos en sus núcleos aromáticos, a partir de o,o'-diamino-dibencilos substituidos de una manera correspondiente.

10. Por adición de halogenuros o de sulfatos de alcoholes alifáticos o aralifáticos, por ejemplo de yoduro de metilo, de sulfato dimetílico, de bromuro de etilo o de cloruro de bencilo, a los amino-alkil-imino-dibencilos terciarios se obtiene, según el método usual, compuestos de amonio cuaternarios. Tales compuestos pueden, por otra parte, ser obtenidos por empleo de aminas terciarias de fórmula general:



20. en la cual R representa un radical alquílico o aralquílico y Am tiene la significación dada precedentemente, en lugar de las aminas secundarias para la reacción con los ésteres reactivos de los N-hidroxi-alkilimino-dibencilos en la última fase del segundo procedimiento.

25. Con ácidos minerales u orgánicos, tales como los ácidos clorhídricos, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, metan-sulfónico, etan-disulfónico, acético, cítrico, málico, succínico, tartárico, benzoico, ftálico, las bases terciarias forman sales solubles en agua.

Los nuevos compuestos están destinados principalmente a ser aplicados en terapéutica.

Los ejemplos siguientes sirven para ilustrar la presen-



242058²⁴

te invención; las partes son partes en peso salvo indicación contraria. La relación de las partes en volumen y de las partes en peso es la de los gramos a los centímetros cúbicos.

E J E M P L O 1.- Fórmula II.

- 5. Se disuelve 20 partes de imino-dibencilo en 100 partes en volumen de benceno absoluto. Se añade, a 50-60°C, una suspensión de 4 partes de NaNH² en 50 partes en volumen de benceno absoluto. Se mantiene luego en ebullición bajo reflujo durante una hora más. A 40-50°C se introduce, gota a gota, 13 partes
- 10. de cloruro de beta-dimetilamino-isopropilo y se mantiene en ebullición bajo reflujo durante 10 horas. Después de enfriamiento, la solución bencénica es lavada a fondo con agua y después se extrae con ácido clorhídrico diluido las fracciones
- 15. básicas. Estos extractos con ácido clorhídrico son vueltos alcalinos y el precipitado básico es extraído con éter. Después de secado se elimina el disolvente por evaporación y el residuo es destilado en un vacío elevado; a 145-146°C, con una presión de 0,05 mm, se produce la destilación del N-(beta-
- 20. dimetilamino-propil)-imino-dibencilo obtenido por transposición en la cadena lateral. Con ácido clorhídrico alcohólico se extrae el clorhidrato que funde a 199-200°C.

- Según un método análogo, utilizando el cloruro de dimetilamino-etilo se obtiene el N-dimetilamino-etil-imino-dibencilo que hierve a 138-140°C bajo una presión de 0,08 mm;
- 25. el punto de fusión del clorhidrato es de 216-217°C en una mezcla de metanol-acetato de etilo; utilizando el cloruro de dietilamino-etilo se obtiene el N-dietilamino-etil-imino-dibencilo de punto de ebullición 150-152°C a la presión de 0,15 mm; el punto de fusión del clorhidrato en una mezcla de metanol-
- 30. -acetato de etilo es de 192-193°C; utilizando el cloruro de



242058 24

gamma-dimetilamino-propilo se obtiene el N-(gamma-dimetilamino-propil)-imino-dibencilo que hierve a 160°C a la presión de 0,1 mm; punto de fusión del clorhidrato 166-168°C.

E J E M P L O 2.- Fórmula III.

- 5. A una solución de 20 partes de imino-dibencilo en 10 partes en volumen de benceno absoluto, se añade, gota a gota, a 40-50°C, una suspensión de 4 partes de amiduro sódico en 50 partes en volumen de benceno absoluto. Se mantiene después la mezcla durante una hora, aún a 70-80°C. Se enfría a unos 50°C,
- 10. se añade gota a gota 19 partes de cloruro de piperidino-etilo en 40 partes en volumen de benceno absoluto y, luego se mantiene en ebullición bajo reflujo durante 10 horas. Después de enfriamiento a 5°C aproximadamente, se añade, gota a gota, 30 partes en volumen de ácido clorhídrico concentrado, lo que hace
- 15. precipitar el clorhidrato del N-piperidino-etil-imino-dibencilo. Se filtra y se hace recristalizar en alcohol absoluto; este clorhidrato es fusible a 278-280°C con descomposición.

Por ejemplo, se puede preparar los compuestos siguientes según un método análogo:

- 20. N-(delta-dimetilamino-butyl)-imino-dibencilo;
- N-(di-n-butylamino-etil)-imino-dibencilo;
- N-pirrolidino-etil-imino-dibencilo;
- N-morfolino-etil-imino-dibencilo;
- N-dimetilamino-etil-p,p'-dimetil-imino-dibencilo;
- 25. N-dimetilamino-etil-p,p'-dicloroimino-dibencilo;
- N-(beta-dimetilamino-propil)-p,p'-dimetilamino-dibencilo;
- N-(beta-dimetilamino-propil)-p,p'-dicloroimino-dibencilo.

= . =



24

N O T A

242058

Descrito el invento, se declaran como nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones:

1. Procedimiento para la preparación de derivados básicos del imino-dibencilo, que responden a la fórmula general I, en la cual:
 5. Alkileno designa un radical de alquileno que comprende 2 a 6 átomos de carbono, de los cuales 2 a 4 átomos están en la cadena principal y
 - Am un radical dialkilaminado de bajo peso molecular o un
 10. radical de piperidina, pirrolidina o morfolina; pudiendo además, los núcleos A y B llevar, como substituyentes, un halógeno o grupos alquílicos o alcoxfílicos de bajo peso molecular, c a r a c t e r i z a d o porque se hace reaccionar un imino-dibencilo que responde a la fórmula general IV con un
 15. éster reactivo de un alcohol amínico terciario:

HO-Alkileno-Am

pudiendo la base obtenida, si se desea, ser sometida a continuación a tratamiento con un halogenuro o un sulfato de alcohol alifático o aralifático, o con un ácido mineral u orgánico para su transformación en compuesto de amonio cuaternario o en sal.

20. 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar una molécula del imino-dibencilo que responde a la fórmula general IV, con una molécula de un mono-éster o de un di-éster reactivo del glicol:



24 MA 1958

HO-Alkilen-OH

242058

y, en caso dado, se transforma el hidroxilo que queda en agrupación de éster reactivo, luego se combina el éster reactivo de N-(hidroxi-alkil)-imino-dibencilo así obtenido con la amina secundaria Am-H o con una amina terciaria Am-R; designando la letra R un radical alquílico o aralkílico.

5.

3. Procedimiento para la preparación de derivados básicos del imino-dibencilo.

Según se describe y reivindica en la presente memoria, la cual consta de ocho hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras, acompañada de una lámina de fórmulas.

10.

Madrid, a 24 de Mayo de 1.958.

J.R. GEIGY, A.G.

P. a.

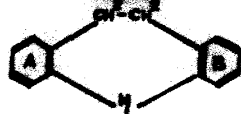
JAIMÉ ISERN MIRALLÉS
P. P.

tr:mo
,m.m.

242058

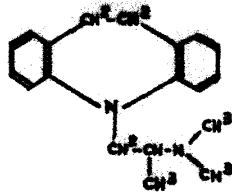


Formula general I

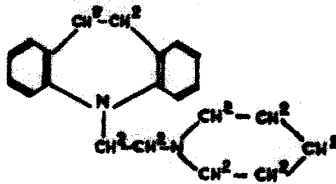


Anilino - An

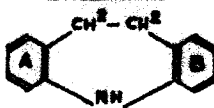
Formula II



Formula III



Formula IV



Madrid, 24 MAY. 1958
Jaime Isern

pp.