



251413

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

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

= . =

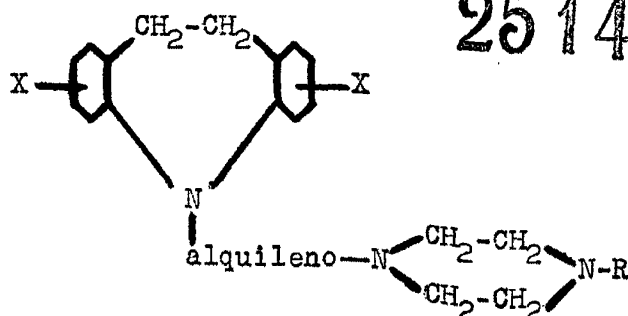
MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a nuevos derivados del iminodibencilo con propiedades farmacológicas valiosas, así como a procedimiento para su preparación.

5. Se ha encontrado que los iminodibencilos N-substituídos (10,11-dihidro-5-dibenzo/b,f/azepinas 5-substituídas) de fórmula general



25 14 13



I

en la que significan

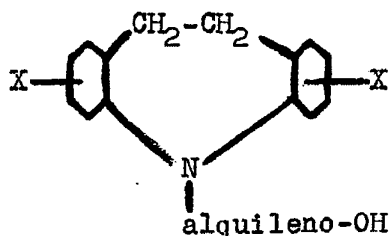
ambas X hidrógeno, los mismos átomos de halógeno, o los mismos grupos alkilo de bajo peso molecular,

alquileno un radical alquileno con 2-6 átomos de carbono, y

5. R un radical hidroxialkilo o alcanoiloxialkilo, de bajo peso molecular,

presentan valiosas propiedades farmacológicas, particularmente eficacia sedante, antidepresiva, antialérgica y antiemética.

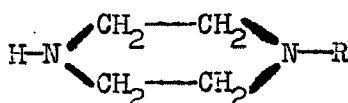
10. Para la preparación de los nuevos compuestos antes definidos se transpone un éster apto para reaccionar de un hidroxilcompuesto de fórmula general



II

en la que X y alquileno tienen la significación antes indicada, con una piperazina N-sustituída de fórmula general

25 14 13



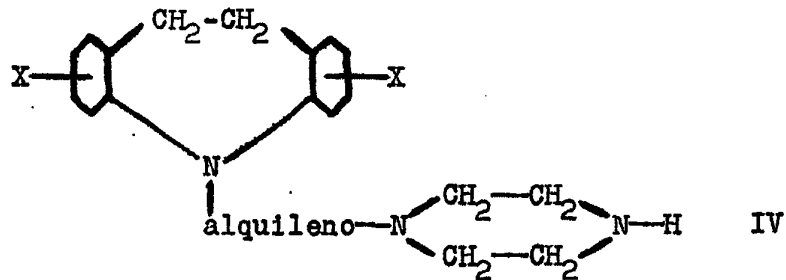
III

- en la que R tiene el significado antes indicado. Esteres apropiados, aptos para reaccionar, de compuesto de fórmula general II son particularmente sus halogenuros y ésteres arilsulfónicos. Ventajoso es llevar a cabo la transposición en presencia de un mol de un yoduro alcalino en un disolvente orgánico inerte que se hace hervir al reflujo. Como ejemplos de materias de partida apropiadas se indica el 5-(beta-cloro-etil)-, 5-(beta-cloro-propil)-, 5-(gamma-cloro-propil)-, 5-(delta-cloro-butyl)-, 5-(beta-p-toluensulfoniloxi-etil)-, y 5-(gamma-p-toluensulfoniloxi-propil)-iminodibencilo, -3,7-dicloroiminodibencilo, -2,8-dicloro-iminodibencilo, -1,9-dicloro-iminodibencilo, -3,7-dibromo-iminodibencilo, -3,7-dimetil-iminodibencilo, y -2,8-dimetil-iminodibencilo. Estos compuestos a su vez son obtenibles, por ejemplo por transposición de iminodibencilo o de sus derivados con diésteres aptos para reaccionar de alcandioles, particularmente con dos diferentes componentes ácidos, como por ejemplo alfa-bromo-beta-cloro-alcanos, alfa-bromo-omega-cloro-alcanos y ésteres arilsulfónicos de cloroalcanoles y bromoalcanoles.
5. Como piperazinas N-sustituídas de fórmula general III entran en consideración por ejemplo la N-(beta-hidroxi-etil)-piperazina, N-(gamma-hidroxi-propil)-piperazina, N-(delta-hidroxi-butyl)-piperazina, y N-(beta-acetoxi-etil)-piperazina.
10. Además se llega a derivados del iminodibencilo de fórmula general I, haciendo reaccionar con compuestos de fór
- 15.
- 20.
- 25.

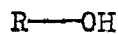


mula general

25 14 13



- en la que X y alquileno tienen el significado antes indicado, un óxido de alquileno de bajo peso molecular, o un monoéster, apto para reaccionar, de un alcandiol o alcanoiloxialcohol de bajo peso molecular de fórmula general
- 5.



V

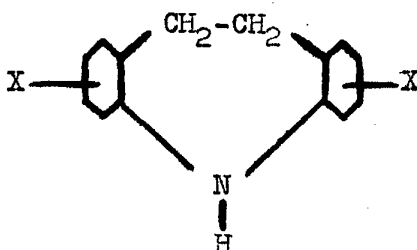
- Materias de partida de fórmula general IV son accesibles por ejemplo mediante transposición de los ésteres aptos para reaccionar antes citados de compuestos de fórmula general II con N-acil-piperazinas fácilmente dissociables, como N-formil-,
10. N-acetil-, o N-carbometoxi-piperazina y subsiguiente disociación hidrolítica del radical acilo; como ejemplos se indican el 5-(beta-piperazino-etil)- y 5-(gamma-piperazino-propil)-iminodibencilo, -3,7-dicloro-iminodibencilo, y -3,7-dimetil-iminodibencilo. Estos compuestos pueden ser transpuestos
15. por ejemplo con óxido de etileno, óxido de propileno, beta-cloro-etanol, gamma-bromo-propanol, acetato de beta-cloro-etilo, y acetato de gamma-bromo-propilo.

- Según una tercera variante de preparación son obteni
20. dos compuestos de fórmula general I, en los que R está materializado por un radical alcanoiloxialkilo de bajo peso mo

25 14 13



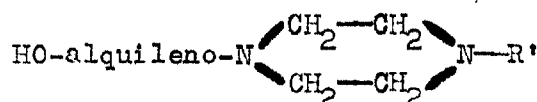
lecular, transponiendo iminodibencilo o un iminodibencilo
 sustituido de fórmula general



VI

en la que X tiene el significado antes indicado,
 con un éster, apto para reaccionar, de un 4-alcanoiloxialkil
 piperazinoalcanol de fórmula general

5.



VII

- en la que R' significa un radical alcanoiloxialkilo de bajo peso molecular, y alquilenno tiene el significado antes indicado, en presencia de un fijador de ácidos. Como fijadores de ácidos son apropiados, particularmente, amida sódica, hidruro sódico, amida de litio, amida potásica, así como también los propios sodio, litio, o potasio. Como ejemplos de iminodibencilos sustituidos de fórmula general VI se indica el 3,7-dicloro-iminodibencilo, 3,7-dibromo-iminodibencilo, y 3,7-dimetil-iminodibencilo que pueden ser transpuestos por ejemplo con 1-(gamma-cloro-propil)-4-acetoxietil-piperazina o con 1-(gamma-cloro-propil)-4-iso-butiroxietil-piperazina.

15.

Finalmente se pueden transformar también compuestos



251413

de fórmula general I en la que R está materializada por un radical alcanoiloxialkilo, por hidrólisis en compuestos de la misma fórmula general en la que R significa un radical hidroxialkilo.

5. Igualmente pueden ser esterificados compuestos de fórmula general I en la que R está materializada por un radical hidroxialkilo, en compuesto de la misma fórmula general I en la que R significa un radical alcanoiloxialkilo.

10. Con ácidos inorgánicos u orgánicos, como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido etandisulfónico, ácido acético, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico y ácido ftálico, las bases terciarias forman sales mono- y diácidas que en parte son hidrosolubles.
- 15.

Los ejemplos siguientes dilucidarán la preparación de los nuevos compuestos más detalladamente. Las partes en ellos significan partes en peso, y se comportan con respecto a las partes en volumen como el gramo al centímetro cúbico.

20. Las temperaturas están indicadas en grados Celsius.

E J E M P L O 1

25. 78 partes de iminodibencilo y 70 partes de 1-cloro-3-bromopropano son disueltas en 800 partes en volumen de benceno absoluto, adicionando a gotas a 50° bajo enérgica agitación dentro de media hora 20 partes de amida sódica en tolueno. Después de la adición a gotas se agita aún durante 3 horas a 50-60° y se hierve a continuación durante 3 horas al reflujo. Después de enfriada, la mezcla reaccional es mezclada con agua y la capa bencénica es separada, lavada con agua, secada y evaporada. El residuo representa el 5-(3'-clo
- 30.



25 14 13

ro-propil)-iminodibencilo.

5. El residuo es disuelto en 640 partes en volumen de metiletilcetona y agitada al reflujo después de la adición de 51 partes de yoduro sódico con 90 partes de N-(beta-hidroxi-
10. etil)-piperazina durante 16 horas bajo ebullición. Seguidamente el disolvente es separado por destilación, se agrega agua, y el conjunto es extraído a fondo con éter. De la solución etérea se extrae, después de lavado a fondo con agua, las porciones básicas, por extracción triple con ácido clorhídrico diluido. Los extractos ácidos son alcalinizados y la base segregada es recogida otra vez en éter. Después del secado y evaporación de la solución etérea queda remanente el 5-
-3'-(4"-hidroxietil-piperazino)-propil-7-iminodibencilo del punto de fusión 61°.

15. El diclorhidrato preparado con ácido clorhídrico alcohólico funde a 236-240°.

E J E M P L O 2.

20. 26,5 partes de 3,7-dicloroiminodibencilo y 20 partes de 1-cloro-3-bromo-propano en 250 partes en volumen de benceno absoluto son tratadas de modo análogo al ejemplo 1 con 6 partes de amida sódica. El residuo de la capa bencénica es hervido dos veces con 200 partes en volumen de éter de petróleo, dejando enfriarse los extractos y filtrando. Después de separado por filtración el éter de petróleo es obtenido
25. el 5-(3'-cloro-propil)-3,7-dicloro-iminodibencilo como aceite.

30. De modo análogo al ejemplo 1 se obtienen con 25 partes del residuo anterior, 11 partes de yoduro sódico, 20 partes de hidroxietilpiperazina y 180 partes en volumen de butanona el 5-3'-(4"-hidroxietil-piperazino)-propil-7-3,7-diclo-



ro-iminodibencilo que después de recristalización de éter funde a 100°.

El diclorhidrato preparado con ácido clorhídrico alcohólico y recristalizado de alcohol funde a 235-240°.

5. E J E M P L O 3

10. 1 parte de 5- β '-(4"-hidroxietil-piperazino)-propil]-iminodibencilo y 5 partes de anhídrido acético son calentadas durante 4 horas al reflujo. Después de que el conjunto haya quedado totalmente concentrado al vacío, el residuo es disuelto en frío en agua y la solución es filtrada, alcalinizada con solución de carbonato sódico y extraída con éter. La solución etérea es lavada con agua, secada sobre sulfato sódico y el éter es separado por destilación. El residuo es disuelto en éter de petróleo, después de lo cual es filtrada la solución y separado por destilación el disolvente. El 5- β '-(4"-acetoxietil-piperazino)-propil]-iminodibencilo es obtenido como aceite amarillo claro.

20. 1 parte de este aceite es disuelta en poca acetona y precipitada como diclorhidrato con la cantidad calculada de ácido clorhídrico alcohólico absoluto que funde, después de la recristalización de alcohol al 95% a 218-227°.

De modo análogo pueden ser preparados :

25. 5- β '-(4"-acetoxietil-piperazino)-propil]-3,7-dicloro-iminodibencilo, el diclorhidrato de 5- β '-(4"-acetoxietil-piperazino)-propil]-3,7-dicloro-iminodibencilo, el 5- β '-(4"-beta-hidroxipropil-piperazino)-etil]-iminodibencilo, el 5- β '-(4"-hidroxietil-piperazino)-propil]-3,7-dimetil-iminodibencilo, el 5- β '-(4"-hidroxietil-piperazino)-propil]-2,8-dicloro-iminodibencilo, el 5- β '-(4"-hidroxietil-piperazino)-propil]-3,7-dibromo-iminodibencilo.

30.

25 14 13



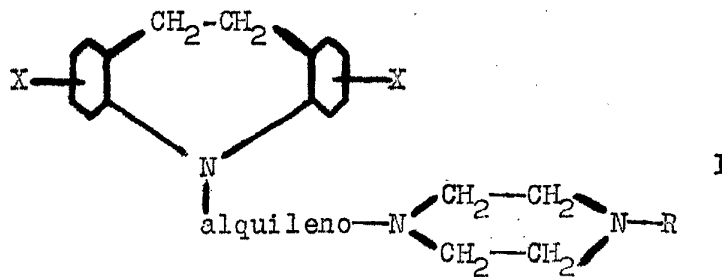
La invención, dentro de su esencialidad, puede ser desarrollado en otras formas de realización que difieran en detalle de la indicada a título de ejemplo, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, realizarse con los medios y aparatos más adecuados, por quedar todo ello comprendido dentro del alcance de las reivindicaciones.

= . =

N O T A

Descrito el invento, se declaran nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad suiza No 62 879, del 13 de agosto de 1.958 :

1. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados del iminodibencilo, caracterizado porque se preparan compuesto de fórmula general



en la que significan

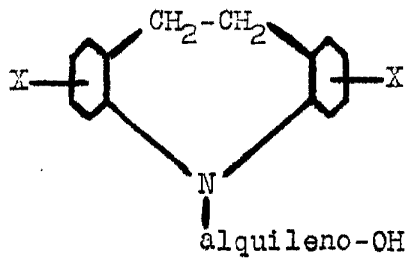
15. ambas X hidrógeno, los mismos átomos de halógeno, o los mismos radicales alkilo de bajo peso molecular,

alquileno un radical alquileno con 2-6 átomos de carbono,

25 14 13

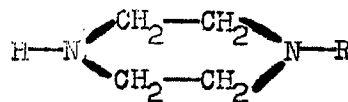


R un radical hidroxialkilo, o alcanoiioxialkilo de bajo peso molecular, transponiendo un éster apto para reaccionar de un compuesto de hidroxilo de fórmula general



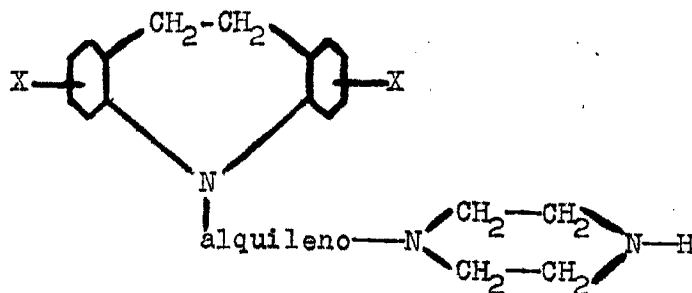
II

5. con una piperazina N-substituída de fórmula general



III

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general



IV

en la que X y alquilenno tienen el significado indicado en

25 14 13



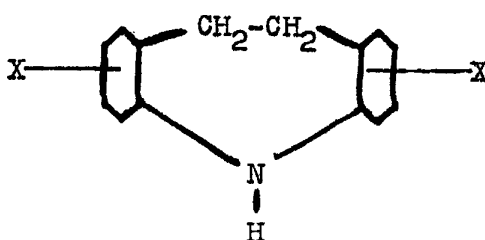
la reivindicación 1, con un óxido de alquileo de bajo peso molecular, o un éster apto para reaccionar de un alcandiol o alcanoiloxialcanol de bajo peso molecular de fórmula general



en la que R tiene el significado indicado en la reivindicación 1.

5.

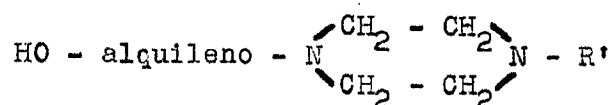
3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se transpone un compuesto de fórmula general



VI

en la que X tiene el significado indicado en la reivindicación 1, con un éster apto para reaccionar de un 4-alcanoiloxialkylpiperazinoalcanol de fórmula general

10.



VII

en la que R' significa un radical alcanoiloxialkilo de bajo peso molecular y alquileo tiene el significado indicado en la reivindicación 1, en presencia de un fijador de ácidos.

15.

4. Procedimiento según la reivindicación 1, carac-

25 14 13



terizado porque se convierten compuestos de fórmula general I en la que R está materializada por un radical alcanoiloxialkilo por hidrólisis en compuestos de la misma fórmula general en la que R significa un radical hidroxialkilo.


5. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se esterifican compuestos de fórmula general I en la que R está materializada por un radical hidroxialkilo en compuestos de la misma fórmula general I en la que R significa un radical alcanoiloxialkilo.

10. 6. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados del iminodibencilo.

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

15. Madrid, a 12 de agosto de 1.959

J. R. GEIGY A. G.

P. a. 

P.R.

tr : jpt

G/.ag.