



258654

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 J.R. GEIGY, A.G., domiciliada en BASILEA (Suiza), y de nacionalidad suiza.

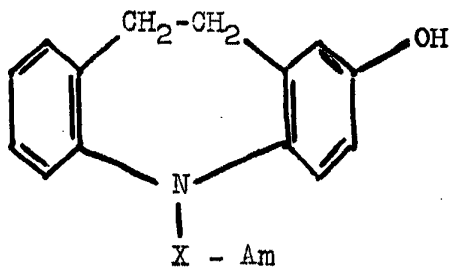
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados del iminodibencilo.

Se ha encontrado que se puede preparar compuestos con propiedades farmacológicas valiosas, los cuales corresponden a la fórmula general I

5.



I



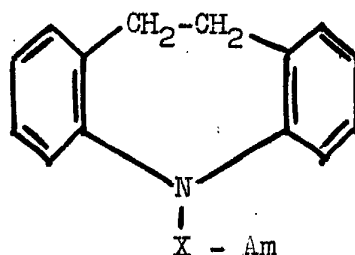
258654

en la que significan

X un radical alquileo de cadena recta, o ramificado, con 2 - 6 átomos de carbono, y

Am un grupo alkilamino o dialkilamino inferior,

5. a cuyo efecto uno de ambos radicales alkilo de un grupo dialkilamino Am puede estar enlazado directamente con el radical alquileo X, o ambos radicales alkilo entre sí, directamente, o por un átomo de oxígeno, un grupo alkilimino, hidroxialkilimino, o alcanoiloxialkilimino inferior, oxidando
10. un compuesto de fórmula general



III

en la que X y Am tienen el significado antes indicado, con oxígeno, o peróxido de hidrógeno, en una solución acuosa neutra hasta débilmente ácida, en presencia de un compuesto con la agrupación atómica $-CO-C(OH)=C(OH)-$ o $-CO-CO-CO-$, como por ejemplo ácido ascórbico o ácido dehidroascórbico,

15. de iones de un metal pesado del grupo hierro, níquel, cobalto y manganeso y, eventualmente, de un formador de complejos por ejemplo etilendiamina-ácido tetraacético, ácido cítrico u o-fenantrolina.

20. En los compuestos de fórmula general I están materializadas: X por ejemplo por el radical etileno, 1,2-propileno, 1,3-propileno, 2-metil-1,3-propileno, 2,3-butileno, 1,3-butileno, 1,4-butileno, 2,2-dimetil-1,3-propileno, 1,5-pentileno, o 1,6-hexileno, y Am por ejemplo por el radi-



278354

5. cal metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, n-butilamino, isobutilamino, dimetilamino, metiletilamino, dietilamino, di-n-propilamino, metilisopropilamino, di-n-butilamino, diisobutilamino, pirrolidilo-(1), piperidino, hexametilenimino, morfolino, 4-metilpiperazinilo-(1), 4-acetoxietil-piperazinilo-(1), o 4-hidroxietyl-piperazinilo-(1), y X - Am juntas, además por ejemplo por el radical 1-metil-piperidil-(3)-metilo, 1-metil-piperidil-(2)-etilo o 1-metil-pirrolidil-(2)-etilo.

10. Las sustancias de partida de fórmula general II son obtenidas por ejemplo, transponiendo iminodibencilo en presencia de un medio de condensación alcalino con un éster apto para reaccionar de un alcohol de fórmula general

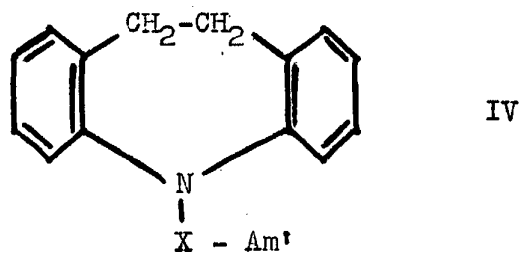


15. en la que significan

Am^t un radical correspondiente a la definición para Am con excepción de un grupo monoalkilamino, o un grupo N-arilmetil-alkilamino, o N-acil-alkilamino inferior y

20. X tiene el significado antes indicado

En caso de necesidad se transforma seguidamente el producto de condensación de fórmula general IV que ya abarca juntamente una parte de los compuestos de fórmula general II:



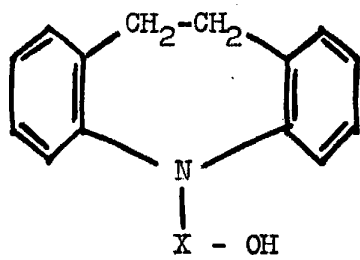


3854

según la significación de Am' mediante hidrólisis, preferentemente ácida, o por hidrogenólisis, en un compuesto de fórmula general I antes definida en la que Am está caracterizado por un grupo alkilamino inferior.

5. Como medios de condensación alcalinos para la transposición de compuestos de fórmula general II con ésteres aptos para reaccionar de alcoholes básicos de fórmula general III se prestan particularmente amida de sodio, amida de litio, amida de potasio, sodio, potasio, litio de butilo litio de fenilo, hidruro sódico o hidruro de litio. La transposición puede ser llevada a cabo en presencia o ausencia de un disolvente orgánico inerte de los que se citan como ejemplos benceno, tolueno y xilenos.

10. Según un procedimiento ulterior son obtenidos compuestos de fórmula general II, transponiendo un halogenuro de un compuesto de fórmula general



V

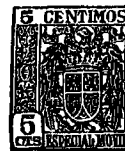
en la que X tiene el significado antes indicado, con un compuesto de fórmula general



en la que Am tiene el significado antes indicado, en presencia de un fijador de ácidos, preferentemente de un exceso en amina a transponer de fórmula general VI.

Los compuestos que pueden ser preparados según la in-

20.



258654

vención presentan particularmente eficacia antialérgica, sedante, serotoninantagonista, antipirética y timoléptica, con efectos vegetativos secundarios sólo reducidos. Son apropiados, por ejemplo para el tratamiento de ciertas formas de enfermedades mentales, particularmente depresiones de ánimo, a cuyo efecto pueden ser aplicados por vía bucal, o en forma de soluciones acuosas de sales no tóxicas, también parenteralmente.

5.

En parte se prestan asimismo como productos intermedios para la preparación de substancias ulteriores con propiedades similares.

10.

Los compuestos de fórmula general I que pueden ser preparados con arreglo a la invención, forman sales que en parte son hidrosolubles con ácido inorgánicos u orgánicos como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metansulfónico, ácido etandisulfónico, ácido acético, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico y ácido ftálico.

15.

El ejemplo siguiente dilucidará más detalladamente la preparación según el invento de compuestos de fórmula general I, si bien no representa de ninguna manera la única posibilidad de su realización. En el ejemplo las partes, en tanto que no se haya observado otra cosa, significan partes en peso; éstas se comportan con respecto a las partes en volumen como el gramo con respecto al centímetro cúbico. Las temperaturas están indicadas en grados Celsius.

20.

25.

E J E M P L O

10,5 partes de sulfato ferroso, 76,2 partes de sal disódica del ácido etilendiamintetraacético, 75 partes de ácido ascórbico y, finalmente bajo intensa agitación, 75 partes de

30.

258654



- 5-(gamma-dimetilamino-propil)-iminodibencilo, son disueltas en 7500 partes en volumen de solución tampón de m/15 fosfato según Soerensen, pH 6,8. A 37° es introducido durante 7 horas a través de una frita de vidrio oxígeno, a cuyo efecto la solución se tiñe paulatinamente más oscura.
5. La solución seguidamente es enfriada, ajustada con amoníaco concentrado al pH 10 y la solución, entonces teñida de azul subido, es sacudida tres veces con acetato de etilo. Los extractos reunidos son lavados por lo menos seis veces con
10. agua, para eliminar eventuales sales de hierro disueltas. Después de ello la solución clara de acetato de etilo es sacudida tres veces con 50 partes en volumen de ácido clorhídrico 2-n, alcalinizando los extractos ácidos claros con amoníaco concentrado, y recogiendo las substancias básicas segregadas otra vez en acetato de etilo. La solución de acetato de etilo es secada sobre sulfato sódico y liberada del disolvente por evaporación al vacío, quedando remanente al efecto un aceite casi negro. Este es disuelto en 420 partes en volumen de metanol al 70% y la solución es sacudida cuatro
15. veces con cada vez 420 partes en volumen de pentano, a cuyo efecto se deposita en las paredes del embudo de separación una resina negra que puede ser descuidada. La solución metanólica seguidamente es concentrada al vacío, el residuo es recogido en acetato de etilo, la solución es lavada con
20. agua, secada sobre sulfato sódico y evaporada al vacío. El residuo es cromatografiado en una columna preparada en éter a base de 450 partes de gel de sílice. Al eluir con mezclas de partes iguales de éter y de acetona son eluidas fracciones del producto bruto con zonas de temperatura de fusión situadas entre 120 y 126°. Estas son reunidas y recrystalizadas,
- 25.
- 30.

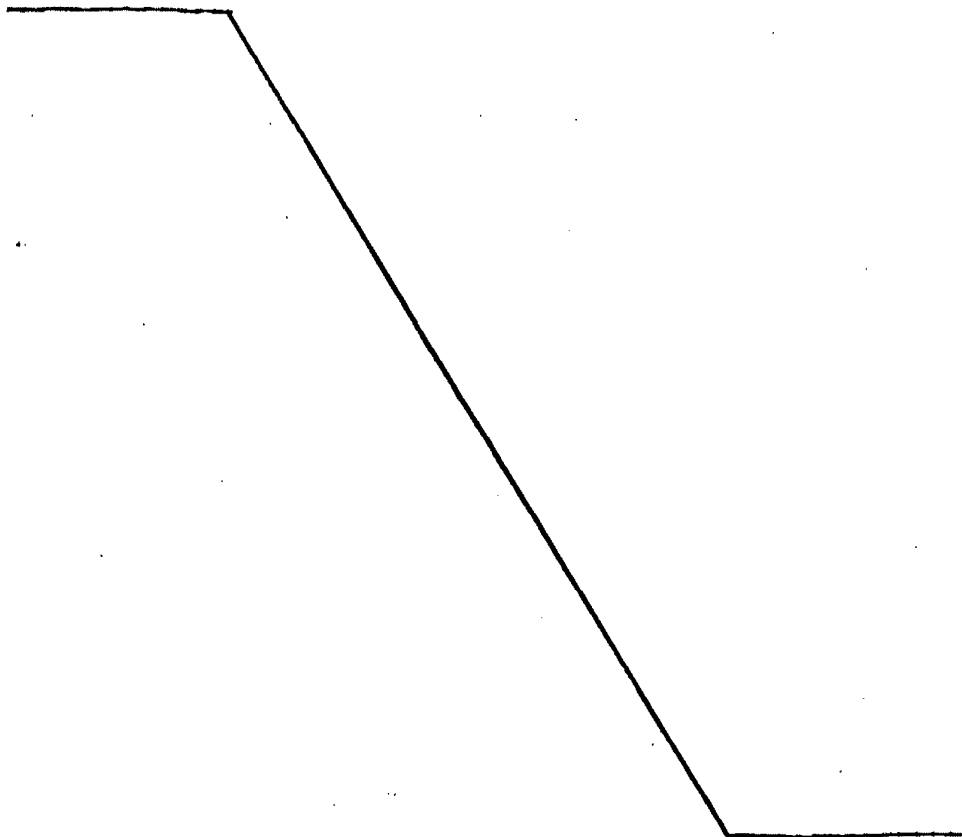


258654

5. primero, de muy poca acetona y a continuación de mucho éter, obteniendo al efecto el 2-hidroxi-5-(gamma-dimetilamino-propil)-iminodibencilo del punto de fusión 134-135°. Substancia pura ulterior puede ser obtenida de subsiguientes eluados de éter-acetona y eluados de acetona, cuyo residuo presenta una zona de puntos de fusión de 100-114°, mediante repetida-recristalización análoga.

10. La invención, dentro de su esencialidad, puede ser desarrollada 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 espíritu de las reivindicaciones.

= . =





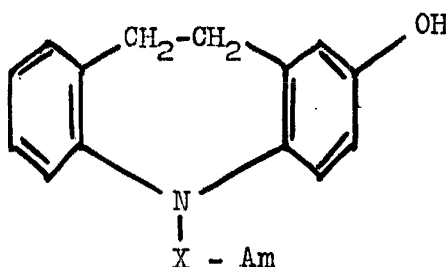
N O T A

258654

Descrito el objeto de la invención se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridades suizas núms. 73 683 del 28 de Mayo de 1959, 979/60 del 29 de Enero de 1960 y 981/60 del 29 de Enero de 1960, existiendo en ellas unidad de invención:

5.

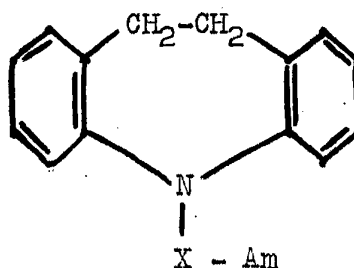
1. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados del iminodibencilo, caracterizado porque se prepara compuestos de fórmula general



I

en la que significan

10. X un radical alquilenno de cadena recta, o ramificado, con 2 a 6 átomos de carbono, y
- Am un grupo alquilamino, o dialkilamino inferior, a cuyo efecto uno de ambos radicales alkilo de un grupo dialkilamino Am puede estar enlazado directamente con el radical alquilenno X, o ambos radicales alkilo entre sí directamente,
15. o por un átomo de oxígeno, un grupo alquilimino, hidroxialkilimino, o alcanciloxialkilimino, transformando un compuesto de fórmula general,



II

258654

5. con oxígeno, o peróxido de hidrógeno en una solución acuosa neutra hasta débilmente ácida, en presencia de un compuesto con la agrupación atómica -CO-C(OH)=C(OH)- o -CO-CO-CO-, de iones de un metal pesado del grupo hierro, níquel, cobalto y manganeso y, eventualmente, de un formador de complejos por oxidación en un compuesto de fórmula general I.

2. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados del iminodibencilo.

10. Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 9 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona para Madrid, a 27 de Mayo de 1960.

J.R. GEIGY A.G.

p. e.

OFICINA DE INVENTOS
F.P.
[Handwritten signature]

tr:jpt
R/pp.