



258655

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

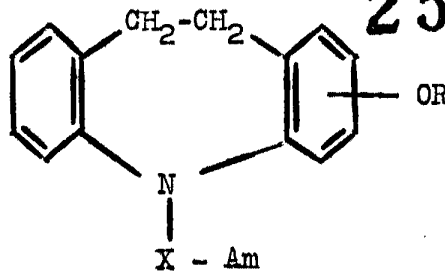
La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados del iminodibencilo.

Más concretamente la invención se refiere a nuevos compuestos N-heterocíclicos con valiosas propiedades farmacológicas, así como a los productos intermedios pertinentes, y al procedimiento para la preparación de estos compuestos.

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



258655



I

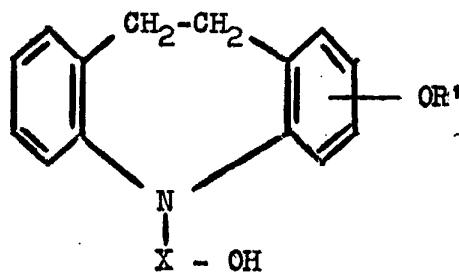
en la que significan

R hidrógeno, un radical alkilo inferior, o un radical aralkilo,

X un radical alquilenos de cadena recta, o ramificado, con 2 - 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 directamente enlazado con el radical alquilenos X, o ambos radicales alkilo entre sí, directamente o por un átomo de oxígeno, un grupo alquilimino, hidroxialquilimino, o alcaniloxialquilimino inferior,

transponiendo un éster apto para reaccionar, por ejemplo un halogenuro, de un compuesto de fórmula general



II

en la que R' significa un radical alkilo de bajo peso molecular, un radical aralkilo, un radical alfa-alcoxilalkilo, o el radical tetrahidropiraniolo, y X tiene el significado antes



258655

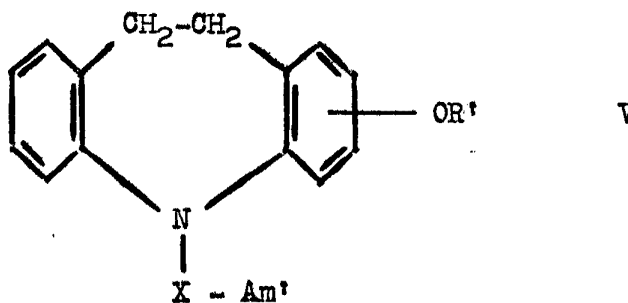
indicado, con un compuesto de fórmula general



en la que Am' significa 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 Am tiene el significado antes indicado, en presencia de un fijador de ácidos, preferentemente de un exceso de amina a tranponer, de fórmula general III o IV, o de una amida o un hidruro de metal alcalino en la transposición de una N-acil-alkilamina de fórmula general IV.

En caso de necesidad, seguidamente se transforma el producto de condensación de fórmula general V que ya abarca una parte de los compuestos de fórmula general I:



según la significación de R' y Am' mediante hidrólisis, preferentemente ácida, o por reacetilización, o bien por hidrogenólisis, en un compuesto de fórmula general I antes definida en la que R está materializada por hidrógeno y/o Am por un grupo alkilamino inferior.

En los compuestos de fórmula general I están materializadas R por ejemplo por hidrógeno, el radical metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, bencilo, o benzhi-

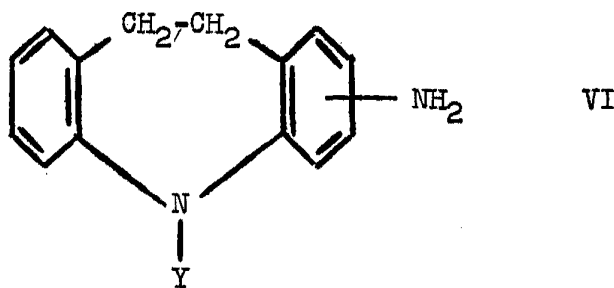


258655

- drilo; 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 radical metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, n-butilamino, isobutilamino, dimetilamino, metiletilamino, dietilamino, di-n-propilamino, metilisopropilamino, di-n-butilamino, diisobutilamino, pirrolidilo-(1), piperidino, hexametilenoimino, morfolino, 4-metilpiperazinil-(1), 4-acetoxi-etil-piperazinilo-(1), o 4-hidroxietil-piperazinilo-(1), y X - Am juntamente, además por el radical 1-metil-piperidil-(3)-metilo, 1-metil-piperidil-(2)-etilo, o 1-metil-pirrolidil-(2)-etilo.

- Las substancias de partida de fórmula general II son preparadas por ejemplo del modo siguiente:

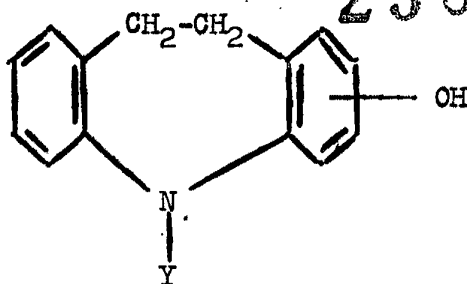
Se transforma un aminocompuesto de fórmula general



- en la que Y significa un radical acilo fácilmente dissociable, particularmente el radical acetilo, en una sal de diazonio correspondiente de un oxácido no reductor, como por ejemplo del ácido sulfúrico, y se descompone esta última por calentamiento con agua o ácido acuoso excesivo. El hidroxilcompuesto obtenido de fórmula general



258655



VII

es transpuesto con un medio de alquilación de bajo peso molecular, con un halogenuro de aralkilo, o alfa-halógeno-di-alkiléter, en presencia de un fijador de ácidos, o con dihidropirano, o un éter vinilalkílico y el producto reaccional es sometido a la hidrólisis, preferiblemente alcalina, con la finalidad de dissociar el radical Y. La disociación de este radical puede tener lugar eventualmente también antes de la eterificación, o acetalización, del grupo hidroxilo. Los compuestos de fórmula general VI, indicados en lo expuesto antes, a su vez pueden ser preparados vg. por reacción de Schmidt con compuestos correspondientes que en lugar del grupo amino llevan un radical acetilo, y mediante hidrólisis parcial subsiguiente de los acetaminocompuestos formados, bajo conservación del radical 5-acilo Y, materializado preferentemente por el radical acetilo, por ejemplo mediante ebullición con ácido clorhídrico 2-n hasta la completa disolución del producto en el ácido.

El 2-hidroxi-iminodibencilo que pertenece a los productos de hidrólisis de compuestos de fórmula general VII, puede ser obtenido asimismo a base de iminodibencilo (10,11-dihidro-5H-dibenzo**[b,f]**azepina) por oxidación mediante una solución de disulfonato potásico nitroso (sal de Fremy) en la 2-oxo-10,11-dihidro-2H-dibenzo**[b,f]**azepina y reducción de esta última por la vía catalítica o química.



258655

Por lo demás, se obtiene el 4-hidroxi-5-benzoil-imino-dibencilo y el 4-hidroxi-5-acetil-iminodibencilo que recae bajo la fórmula general VII, con la cantidad equimolar de peróxido de benzoilo, o bien de peróxido de acetilo, por ejemplo en solución de cloroformo en frío.

- 5.
- La introducción del radical R' en los compuestos de fórmula general VII, o en sus productos de hidrólisis, obtenidos por ejemplo mediante ebullición con lejía potásica alcohólica, puede tener lugar, por ejemplo mediante transposición con un éster apto para reaccionar, de un alcohol de
10. bajo peso molecular, como sulfato de dimetilo, sulfato de dietilo, yoduro de metilo, metiléster p-toluensulfónico, metiléster 2,4-dinitrobencensulfónico, bromuro de etilo, yoduro de etilo, bromuro de n-propilo, bromuro de n-butilo, o
15. bromuro de isobutilo, en presencia de hidróxido potásico, o por ejemplo, asimismo, por transposición con diazometano como medio de alquilación de bajo peso molecular. Los halogenuros alifáticos antes indicados pueden ser substituídos también por ejemplo por halogenuros de bencilo y halogenuros de bencilhidrilo. Si la hidrólisis tiene lugar después de la ete-
20. rificación, entonces la elaboración ulterior del éter eventualmente no sólo no es necesaria, sino incluso inconveniente, debido a la hidrólisis parcial eventual, ya producida durante la eterificación. Si se prepara, en vez de éteres pro-
25. piamente dichos, compuestos con carácter de acetal, por ejemplo mediante transposición de compuestos de fórmula general VII con dihidropirano o con éter clorodimetílico, entonces, como es natural, es particularmente indicado en la hidrólisis subsiguiente, el empleo de medios alcalinos, como de la lejía potásica alcohólica, ya indicada.
- 30.

258655



5. De esta manera pueden ser preparados por ejemplo el 2-benciloxi-iminodibencilo (2-benciloxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina), 2-benzhidriloxi-iminodibencilo, 2-metoxi-iminodibencilo, 2-[tetrahidropiranyl-(2')-oxi]-iminodibencilo, 3-benciloxi-iminodibencilo, 3-metoxi-iminodibencilo, 3-etoxi-iminodibencilo, 3-[tetrahidropiranyl-(2)-oxi]-iminodibencilo, 3-metoximetoxi-iminodibencilo, 3-(alfa-etoxi-etoxi)-, 4-metoxi-, y 4-benciloxi-iminodibencilo.

10. Partiendo de tales compuestos son obtenidos ésteres, aptos para reaccionar, de compuestos de fórmula general II, por ejemplo mediante transposición de sus compuestos de metal alcalino, con diésteres, aptos para reaccionar, preferentemente mixtos, de glicoles alquilénicos, como por ejemplo 1-cloro-2-bromo-etano, 1-cloro-3-bromo-propano, 1,2-dicloro-propano 1,2-dibromo-propano, 1-cloro-4-bromo-n-butano, 1,4-dibromo-butano, 1-bromo-2-metil-3-cloro-propano, u omega-halógenoalkilésteres del ácido p-toluensulfónico, ácido 2,4-dinitrobencensulfónico, o ácido metansulfónico. Además se obtiene ésteres aptos para reaccionar de esta naturaleza, por ejemplo mediante transposición de los compuestos de metal alcalino antes indicados con óxidos de alquileo y por tratamiento de los hidroxialkilcompuestos formados con halogenuros de ácidos inorgánicos, cloruros de ácido arilsulfónico, o sulfocloruro de metano, a cuyo efecto se originan 5-halógenoalkil-, 5-arilsulfoniloxi-alkil-, o bien metansulfoniloxi-alkil-derivados de un iminodibencilo substituído en un anillo bencénico por uno de los radicales antes reseñados.

25. Aminas de fórmula general III, apropiadas para la transposición con ésteres, aptos para reaccionar, de compuestos de fórmula general II, son por ejemplo la metilamina, etilamina, 30.



258655

n-propilamina, isopropilamina, n-butilamina, dimetilamina, dietilamina, di-n-butilamina, pirrolidina, piperidina, hexametenimina, morfolina, N-metil-piperazina, N-hidroxi-etil-piperazina y N-acetoxi-etil-piperazina. Hay que agregar todavía a las aminas antes citadas, como compuestos de fórmula general

5. IV, por ejemplo la N-metil-bencilamina, N-etil-bencilamina, N-metil-formamida, N-etil-formamida, y N-metilmetansulfonamida.

Los compuestos que puedan ser preparados con arreglo

10. al invento presentan particularmente eficiencia antialérgica, sedante, serotoninantagónica, antipirética y timoléptica, con efectos secundarios vegetativos solamente reducidos. Son adecuados, por ejemplo para el tratamiento de ciertas formas de enfermedades mentales, particularmente

15. depresiones de ánimo, a cuyo efecto pueden ser aplicados por vía bucal o, en forma de soluciones acuosas de sales no tóxicas, parenteralmente también. Asimismo se prestan en parte como productos intermedios para la preparación de sustancias ulteriores con propiedades similares.

Los compuestos de fórmula general I que pueden ser preparados según la invención forman sales que en parte son

20. hidrosolubles, con ácidos inorgánicos u orgánicos, como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metansulfónico, ácido etandisulfónico, ácido

25. acético, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico y ácido ftálico.

El ejemplo siguiente dilucidará más detenidamente la preparación según el invento de compuestos de fórmula general I, aunque de ningún modo representa la única posibilidad

30.



236653

de realización del mismo. En el ejemplo, en tanto que no se observe otra cosa, las partes significan partes en peso; éstas se comportan con respecto a las partes en volumen como el gramo al centímetro cúbico. Las temperaturas están indicadas en grados Celsius.

5.

EJEMPLO

a) 7,5 partes de 2-benciloxi-iminodibencilo y 5,5 partes de 1-cloro-3-bromo-propano son disueltas en 150 partes en volumen de benceno absoluto y mezcladas por porciones a 58 - 60° con una suspensión de 1,5 partes de amida sódica en tolueno. Se agita seguidamente la mezcla reaccional durante 16 horas a esta temperatura. Después del enfriamiento es mezclada con agua, la solución bencénica es apartada, lavada a fondo con agua, secada y evaporada, a cuyo efecto queda remanente el 5-(gamma-cloro-propil)-2-benciloxi-iminodibencilo como aceite viscoso.

10.

b) 8,5 partes del compuesto de cloropropilo anterior son disueltas en 25 partes en volumen de benceno absoluto y calentadas a 80 - 90° durante 12 horas en la autoclave, con 40 partes en volumen de metanol saturado a 5° con metilamina. Después del enfriamiento es eliminado por evaporación el disolvente y mezclado con agua el residuo, y extraído a fondo con éter. Sacudiendo tres veces con ácido acético diluído se elimina de la solución etérea las fracciones básicas.

15.

20.

25.

Los extractos acéticos reunidos son alcalinizados y extraídos con éter. La solución etérea es lavada, secada y evaporada. El residuo oleaginoso es destilado al alto vacío, a cuyo efecto se pasa el 2-benciloxi-5-(gamma-metil-amino-propil)-iminodibencilo bajo 0,02 mm de presión a 225°.

30.



258055

De manera análoga es obtenido, con empleo de 50 partes en volumen de solución de etilamina metanólica saturada el 2-benciloxi-5-(gamma-etilamino-propil)-iminodibencilo, y con empleo de la solución metanólica de 7 partes de N-(beta-hidroxi-etil)-piperazina y adición de 2 partes de yoduro sódico, el 2-benciloxi-5-gamma-(4'-hidroxietil-piperazinil-1')-propil-7-iminodibencilo.

10. Igualmente de modo análogo se obtiene el 2-benciloxi-5-(gamma-dimetilamino-propil)-iminodibencilo del punto de ebullición_{0,002} 212-215°, el 3-metoxi-5-(gamma-dimetilamino-propil)-iminodibencilo del punto de fusión 177°, el 3-benciloxi-5-(beta-piperidino-etil)-iminodibencilo (clorhidrato: punto de fusión 208-209°), el 3-benciloxi-5-(gamma-dimetilamino-propil)-iminodibencilo del punto de ebullición_{0,025} 202°, y el 3-benciloxi-5-gamma-(4'-metil-piperazinil-1')-beta-metil-propil-7-iminodibencilo del punto de ebullición_{0,008} 260°.

15. c) 3,4 partes del destilado anterior son disueltas en 9,2 partes en volumen de ácido clorhídrico 1-n y completadas con metanol a 100 partes en volumen. Esta solución es hidrogenada en presencia de 1 parte de carbón de paladio al 5% a temperatura ambiente y presión normal hasta que haya quedado absorbida la cantidad calculada de hidrógeno.
20. Se separa por filtración del catalizador, se concentra el filtrado y se mezcla el residuo con solución amoniacal diluída hasta la reacción alcalina. Los cristales segregados son filtrados por absorción y recristalizados de acetona. El 2-hidroxi-5-(gamma-metilamino-propil)-iminodibencilo funde a 160°.
- 25.



23055

5. Del mismo modo es obtenido el 2-hidroxi-5-(gamma-dimetilamino-propil)-iminodibencilo, punto de fusión 132-133°; el 2-hidroxi-5-(gamma-etilamino-propil)-iminodibencilo, y el 2-hidroxi-5-gamma-(4'-hidroxi-etil-piperazinil-1')-propil-7-iminodibencilo de los benciloxi-compuestos correspondientes.

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.

258655



N O T A

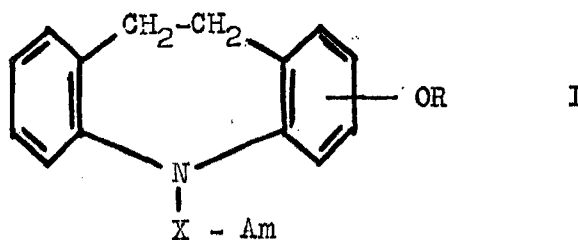
258655

Descrito el objeto de la invención, se declara

nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones con prioridades suizas No. 73 683 del 28 de mayo de 1.959, 979/60 del 29 de enero de 1.960 y 981/60 del 29 de enero de 1.960, 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



en la que significan

10.

R hidrógeno, un radical alquilo inferior, o un radical aralkilo,

X un radical alquileno de cadena recta, o ramificado, con 2 a 6 átomos de carbono, y

Am un grupo alquilamino o dialkilamino inferiores,

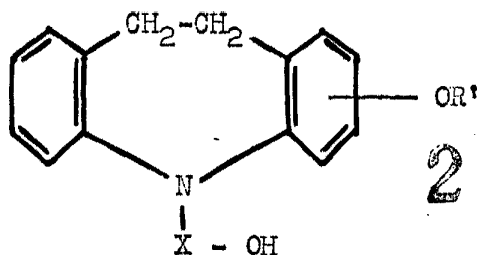
15.

a cuyo efecto uno de ambos radicales alquilo de un grupo dialkilamino Am puede estar enlazado directamente con el radical alquileno X, o ambos radicales alquilo entre sí directamente, o por un átomo de oxígeno, un grupo alquilimino, hidroxialkilimino, o alcanciloxialkilimino inferiores, transponiendo un és-

20.

ter apto para reaccionar de un compuesto de fórmula general

258655



258655

en la que

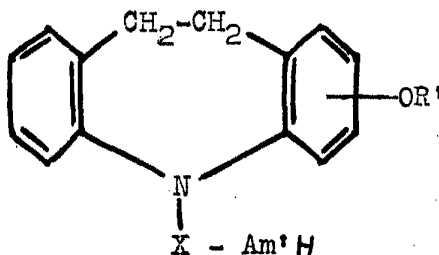
R' significa un radical alquilo de bajo peso molecular, un radical aralkilo, un radical alfa-alcoxiálquilo, o el radical tetrahidropiraniolo, y

5. X tiene el significado antes indicado, con un compuesto de fórmula general



en la que Am'H significa un radical correspondiente a la definición para Am, con excepción de un grupo monoalquilamino o un grupo N-arilmetil-alkilamino, o N-acil-alkilamino

10. inferior, en presencia de un fijador de ácidos, y transformando en caso de necesidad el producto de condensación de fórmula general IV que ya comprende una parte de los compuestos de fórmula general I



según el significado de R' y Am' mediante hidrólisis preferen-

258655



temente ácida, o por reacetilización, o bien por hidrogenólisis, en un compuesto de fórmula general I en la que R está materializado por hidrógeno y/o Am por un grupo alquilamino inferior.

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

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 14 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

10. Barcelona para Madrid, a 27 de Mayo de 1960.

J. R. GEIGY A.G.

P. a.

o. b. JAIME ISERN

tr: jpt

R/rm.