

RECEIVED 1963 OCT. 10
PATENTE DE INVENCION
SC. 1797 - ANTIDEPRESSEURS
7162 R.P.



26 1963

Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento de preparación de nuevos derivados del iminodibencilo".

=====

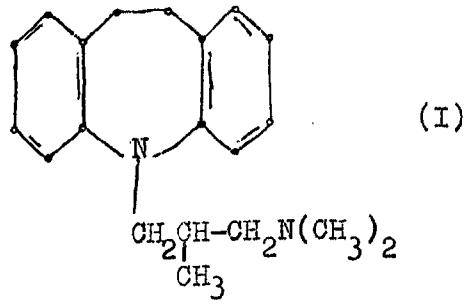
Solicitante:

SOCIETE DES USINES CHIMIQUES RHONE-POULENC,
entidad francesa, domiciliada en 21, rue Jean
Goujon, PARIS Francia.

=====

La presente invención tiene por objeto un procedimiento de preparación de isómeros ópticos del (dimetilamino-3' metil-2' propil)-5 iminodibencilo

5.



y sus sales.

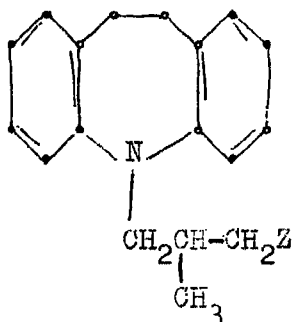
26 1963



- 2 -

Según un modo de ejecución del presente invento estos isómeros pueden obtenerse por reacción de la dimetilamina con un derivado ópticamente activo de la fórmula general

5.



10.

en la que Z representa un resto de éster reactivo tal como un átomo de halógeno o un resto de éster sulfúrico o sulfónico.

15.

La reacción se efectúa de preferencia en un disolvente del grupo de los hidrocarburos aromáticos (por ejemplo benceno o tolueno), de los éteres (por ejemplo, el éter etílico), de las amidas terciarias (por ejemplo, el dimetilformamido) o de los alcoholes, (por ejemplo, etanol o metanol). Resulta particularmente ventajoso operar en caliente, por ejemplo, a la temperatura de ebullición del disolvente.

20.

Según otro modo de ejecución del presente invento, los isómeros ópticos pueden obtenerse por resolución del (dimetilamino-3' metil-2' propil)-5 iminodibencilo racémico. Esta resolución se efectúa por reacción de un ácido ópticamente activo, tal como el ácido di (para-toluil)-D-tárrico, con el racémico. Se obtienen sales ópticamente activas que se separan por métodos conocidos, por ejemplo, cris-

25.

30.



- 3 - 26 1 1963

talización fraccionada.

5. El racemato de fórmula (I) posee propiedades neurotónicas importantes unidas a cierta actividad sedante. Era pues interesante determinar en que medida los isómeros ópticos poseían estas mismas propiedades. Mientras que era lógico esperar a que uno de los isómeros tuviera estas propiedades aumentadas y que el otro fuera menos activo que el racemato, se ha descubierto, y esto es lo que constituye el verdadero interés de la invención, que el isómero levogiro poseía propiedades sedantes acusadas, substancialmente superiores a las del racémico, mientras que el isómero destrogiro tenía la componente estimulante de su actividad neurotónica netamente acentuada y no poseía prácticamente más actividad sedante.
10. Este desdoblamiento insospechado de las propiedades farmacológicas era completamente imprevisible.
- 15.

- Los ejemplos siguientes, dados a título no limitativo, demuestran el modo en que la invención puede ejecutarse en la práctica.
- 20.

EJEMPLO I

- Se calientan en un autoclave durante 15 horas a 100°, 7,8 g de (paratoluenosulfonilosi-3' metil-2' propil)-5 iminodibencilo ópticamente activo y 1,66 g de dimetilamina en solución en 40 cm³ de benceno anhidro. Se vuelve a tratar la mezcla reaccional con 30 cm³ de sosa 2 N y se extraen las sustancias orgánicas con 2 veces 50 cm³ de éter. De esta solución etérea se extrae la amina por un lavado con 2 veces 25 cm³ de ácido clorhídrico 4 N. Se
- 25.
- 30.



261963

- 4 -

- libera la base alcalinizándola con 25 cm³ de sosa (d = 1,33). Después de extracción con éter, lavado y secado de la solución etérea y evaporación del disolvente, se obtienen 4,4 g de (dimetilamino-3' metil-2' propil)-5 iminodibencilo cuyo poder giratorio es
- 5.

$$[\alpha]_D^{30} = -19,6^{\circ} \quad (c = 7,65, \text{CHCl}_3).$$

- Se prepara el oxalato ácido por reacción del ácido oxálico con la base en una mezcla acetato de etilo-etanol. Después de cristalización, este oxalato presenta un poder giratorio de
- 10.

$$[\alpha]_D^{22} = +3,5^{\circ} \quad (c = 5, \text{CHCl}_3)$$

- Los paratoluenosulfoniloxi-3' metil-2' propil)-5 iminodibencilos ópticamente activos que sirven de materia prima en el ejemplo que precede y en el que sigue, se obtienen cada uno por reacción de 3,62 g de paratoluenosulfocloruro con 5 g de un (hidroxi-3' metil-2' propil)-5 iminodibencilo levogiro o destrogiro según el caso en 30 cm³ de piridina anhidra mantenida a la temperatura ambiente.
- 15.
- 20.

- Los (hidroxi-3' metil-2' propil)-5 iminodibencilo levogiro y destrogiro se preparan por saponificación por la potasa en medio hidroalcohólico de los ftalatos de ácidos (Hidroxi-3' metil-2' propil)-5 iminodibencilo destrogiro y levogiro respectivamente en solución clorofórmica. Estas dos bases presentan un mismo punto de fusión de 88° y unos poderes rotatorios de $[\alpha]_D^{34} = -10,1^{\circ}$ (c = 10,4 ; CHCl₃) en el caso de la base levogiro y de $[\alpha]_D^{22} = +9,8^{\circ}$ (c = 10,2 ; CHCl₃) en el caso de la base destrogiro.
- 25.
- 30.

2600



- 5 - 261963

- Los isómeros ópticos del ftalato ácido de (hidroxi-3' metil-2' propil)-5 iminodibencilo se obtienen por separación de las sales de estricnina en acetato de etilo. Mediante adición de 274 g de
5. estricnina a 341 g de ftalato ácido racémico en 4000 cm³ de acetato de etilo, se obtienen 292 g de una sal cristalizada que funde a 154°. Se descompone esta sal por el ácido clorhídrico 2N y se aíslan 130 g de una sustancia aceitosa
10. que es un ftalato ácido de (hidroxi-3' metil-2' propil)-5 iminodibencilo cuyo poder rotatorio es $[\alpha]_D^{30} = + 7,8^\circ$ (c = 9,6, CHCl₃). La sal de estricnina del ácido antípoda se recupera en las soluciones madres. Por descomposición de esta sal, se
15. aísla un segundo ftalato ácido de poder rotatorio $[\alpha]_D^{26} = -5,08^\circ$ (c = 9,8; CHCl₃). El ftalato ácido de (hidroxi-3' metil-2' propil)-5 iminodibencilo racémico se prepara calentando durante 16 horas a reflujo en 100 cm³ de tolueno
20. una mezcla de 13,35 g de (hidroxi-3' metil-2' propil)-5 iminodibencilo y 7,4 g de anhídrido ftálico.

EJEMPLO II

- Se opera como en el ejemplo precedente para la forma levogiro, por reacción de la dimetilamina con el (paratoluenosulfoniloxi-3' metil-2' propil)-5 iminodibencilo ópticamente activo obtenido a partir del ftalato ácido de (hidroxi-3' metil-2' propil)-5 iminodibencilo levogiro. Se obtiene así una base que tiene un poder rotatorio.
- 25.

30. $[\alpha]_D^{22} = + 19,25^\circ$ (c = 10; CHCl₃).

26 1 963



Se prepara el oxalato ácido por reacción del ácido oxálico con la base en una mezcla etanol-acetato de etilo. Después de cristalización este oxalato presenta un punto de fusión de 142-144° y un poder rotatorio.

5.

$$[\alpha]_D^{22} = -3,5^{\circ} (c = 5 ; CHCl_3)$$

EJEMPLO III

Se disuelven en 40 cm³ de acetona 7,72 g de ácido di(para-toluil)-D tártrico y 5,88 g de (dimetilamino-3' metil-2' propil)-5 iminodibencilo. Se deja la solución en reposo durante la noche bajo agitación. Se separa por filtración el producto que ha cristalizado y se obtienen así 9,1 g de una sal que funde a 174-175°. Después de recristalización en acetona, se libera la base por alcalinización con sosa (d = 1,33) y se extrae con éter. La solución etérea se lava, se seca y se evapora y se obtienen 2 g de (dimetilamino-3' metil-2' propil)-5 iminodibencilo destrogiro idéntico al que se ha descrito en el ejemplo 2.

10.

15.

20.

Se puede aislar de los licores-madres acetónicos el isomero levogiro que tiene las características del producto del ejemplo 1.

N O T A

25.

Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el

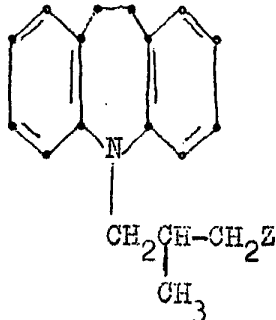
30.



- 7 - 261963

invento corresponde a una solicitud de patente inglesa de fecha 27 de octubre de 1959 bajo el nº 36.461/59 acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita patente de invención por 20 años en España; "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DEL IMINODIBENCILO"; caracterizándose por lo siguiente.

- 5.
10. 1.- Procedimiento de preparación de nuevos derivados del iminodibencilo los isómeros ópticos del (dimetilamino-3' metil-2' propil)-5 iminodibencilo caracterizándose porque se hace reaccionar la dimetilamina con un derivado ópticamente activo de la fórmula general
- 15.



en la que Z representa un resto de éster reactivo tal como un átomo de halógeno o un resto de éster sulfúrico o sulfónico.

25. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizándose porque dicho procedimiento se lleva a cabo por resolución del (dimetilamino-3' metil-2' propil)-5 iminodibencilo racémico.
30. 3.- Procedimiento de preparación de nuevos derivados del iminodibencilo, tal y como queda

261963

26 OCT



- 8 -

substancialmente descrito en la presente memoria
que consta de ocho hojas escritas a máquina por
una sola cara.

Madrid, 26 OCT 1963

SOCIETE DES USINES CHIMIQUES RHONE-POULENC.

J. GOMEZ ACEBO Y MODET
P. P.