



274907

P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

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

- / -

MEMORIA DESCRIPTIVA

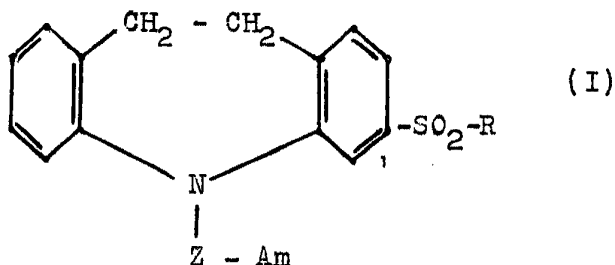
Este invento se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos compuestos N-heterocíclicos, dotados de valiosas propiedades farmacológicas.

5. Hasta el momento no se conocían derivados de iminodibencilo substituídos en un anillo bencénico por un radical alkilsulfonilo. Ahora se ha descubierto que tales compuestos, de la fórmula general I

274907



274907



en que

10. R significa un radical metilo o un radical etilo,

Z significa un radical alquileo de cadena recta o ramificado, con 2 a 4 átomos de carbono, y

15. Am significa un grupo dialkilamino, pudiendo un radical alkilo de Am estar ligado directamente con el radical alkileno Z o bien ambos radicales alkilo del grupo dialkilamino Am estar ligados entre sí directamente o por medio de un átomo de oxígeno, un grupo alkilimino, hidroxialkilimino o alcanoiloxialkilimino inferiores,

20.

así como sus sales con ácidos inorgánicos u orgánicos, poseen valiosas propiedades farmacológicas, en particular actividad antialérgica, antiemética y sedante, y asimismo potencian la acción de otras sustancias medicamentosas, en particular de los narcóticos.

25.

En los compuestos de la fórmula general I, Z es, por ejemplo, un radical etileno, propileno, trimetileno,

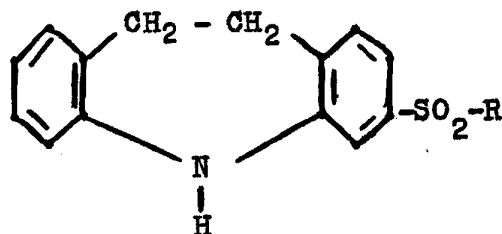
274907



- 1-metil-trimetileno, 2-metil-trimetileno o tetrametileno y Am es, por ejemplo, un radical dimetilamino, metil-etilamino, dietilamino, metil-n-propilamino, metil-isopropilamino, di-n-butilamino, di-isobutilamino, 1-pirrolidinilo, piperidino, hexametenimino, morfolino, 4-metil-1-piperacinilo, 4-isopropil-1-piperacinilo, 4-(beta-hidroxi-etil)-1-piperacinilo, 4-(beta-acetoxietil)-1-piperacinilo o 4-beta-hidroxi-propil-1-piperacinilo. Además, Am junto con Z puede significar, por ejemplo, el radical beta-(1-metil-2-pirrolidinil)-etilo, 1-metil-3-pirrolidinilmetilo, beta-(1-metil-2-piperidil)-etilo, 1-metil-3-piperidilmetilo o 1-metil-4-piperidilo.

Para la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general II

15.



(II)

20.

en que R tiene el significado expresado antes,

en presencia de un agente de condensación básico, con un éster reaccionable de un aminoalcohol de la fórmula general III

25.



en que Am y Z tienen el significado ya expresado antes.



274007
274007

5. Como agentes de condensación son aptos en particular la amida sódica, la amida lítica, la amida potásica, el sodio o el potasio, el butil-litio, el fenil-litio o el hidruro lítico. La reacción puede efectuarse en presencia o ausencia de un disolvente orgánico inerte, del que son ejemplos el benceno, el tolueno y los xilenos.

10. Materiales de partida de la fórmula general II son el 3-metilsulfonil- y el 3-etilsulfonil-iminodibencilo, que se obtienen, por ejemplo, a partir del 3-amino-5-acetil-iminodibencilo transformando éste en el correspondiente sulfato de diazonio y tratando el último, en solución de ácido sulfúrico y después de adición de polvo de cobre, con anhídrido sulfuroso, transformando el ácido 5-acetil-iminodibencil-3-sulfínico obtenido en su sal sódica, haciendo reaccionar ésta
15. con un haluro de metilo o etilo apropiado y disociando por último el radical acetilo por hidrólisis, verbigracia mediante solución etanólica o metanólica de hidróxido potásico.

20. Como ésteres reaccionables de aminoalcoholes de la fórmula general VI entran particularmente en consideración los haluros, de los que cabe mencionar en detalle:

- el cloruro de beta-dimetilamino-etilo,
- el cloruro de beta-dietilamino-etilo,
- 25. - el cloruro de beta-metiletilamino-etilo,
- el cloruro de beta-dimetilamino-propilo,
- el cloruro de beta-dimetilamino-isopropiló,
- el cloruro de gamma-dimetilamino-propilo,
- el cloruro de gamma-dimetilamino-butilo,



274907

- el cloruro de delta-dimetilamino-butilo,
- el cloruro de gamma-dimetilamino-beta-metil-propilo,
- el cloruro de alfa-metil-gamma-dimetilamino-n-amilo,
- el cloruro de beta-(di-n-propilamino)-etilo,
- 5. - el cloruro de beta-(metil-isopropil-amino)-etilo,
- el cloruro de beta-(di-n-butilamino)-etilo,
- el cloruro de beta-(di-isobutilamino)-etilo,
- el cloruro de beta-(1-pirrolidinil)-etilo,
- el cloruro de beta-piperidino-etilo,
- 10. - el cloruro de gamma-(1-pirrolidinil)-propilo,
- el cloruro de gamma-piperidino-propilo,
- el cloruro de beta-morfolino-etilo,
- el cloruro de gamma-morfolino-propilo,
- el cloruro de beta-(4-metil-1-piperacínil)-etilo,
- 15. - el cloruro de gamma-(4-metil-1-piperacínil)-propilo,
- el cloruro de beta- $\overline{4}$ -(beta-acetoxi-etil)-1-piperacínil $\overline{7}$ -
-etilo,
- el cloruro de gamma- $\overline{4}$ -(beta-acetoxi-etil)-1-piperacínil $\overline{7}$ -
-propilo,
- 20. - el cloruro de beta-(1-metil-2-pirrolidinil)-etilo,
- el cloruro de beta-(1-metil-2-piperidil)-etilo, y
- el cloruro de (1-metil-3-piperidil)-metilo,

así como los correspondientes bromuros y yoduros.

- 25. Con ácidos inorgánicos u orgánicos, como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido metansulfónico, el ácido etandisulfónico, el ácido beta-hidroxietansulfónico, el ácido acético, el ácido succínico, el ácido fumárico, el ácido maleico, el
- 30. ácido málico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido



benzoico, el ácido salicílico y el ácido mandélico, las bases terciarias forman sales que son en parte solubles en agua.

Los ejemplos que siguen explican la preparación de los nuevos compuestos con más detalle. En ellos, las partes significan partes en peso, y éstas se refieren a los volúmenes como el gramo al centímetro cúbico. Las temperaturas están anotadas en grados Celsius.

5.

E J E M P L O 1.

10.

a) 25,2 partes de 3-amino-5-acetil-iminodibencilo se disuelven en 150 volúmenes de agua y 30 volúmenes de ácido sulfúrico concentrado y se diazoan, a 0º y con agitación, con 7 partes de nitrito sódico en 20 volúmenes de agua. A continuación se satura la solución con anhídrido sulfuroso

15.

al mismo tiempo que se refrigera en un baño de hielo y sal común. Prosiguiendo un débil paso de anhídrido sulfuroso, se añade polvo de cobre en pequeñas porciones. Terminado el desprendimiento de nitrógeno, se extrae con cloroformo el ácido sulfínico y se concentra el extracto secado. Recristalizando en acetona/éter, el ácido 5-acetil-iminodibencil-3-sulfínico funde a 154º con descomposición.

20.

25.

b) 30,1 partes de ácido 5-acetil-iminodibencil-3-sulfínico se añaden a la solución de 2,3 partes de sodio en 250 volúmenes de etanol absoluto y luego se mezclan 16 partes de yoduro de metilo. Después de 4 horas de calentamiento en reflujo, se destila el etanol. El residuo se recoge en cloroformo y se lava con un poco de agua. La solución clorofórmica, una vez secada, se concentra y se trata con éter de petróleo. Los cristales separados funden a 153-154º y son 3-metilsulfonil-5-acetil-iminodibencilo puro.



272 107

5. c) 31,5 partes de 3-metilsulfonil-5-acetil-iminodibencilo se hidrolizan por ebullición en reflujo durante 16 horas en 500 volúmenes de etilenglicol que contienen 25 partes de hidróxido potásico. Se vierte en agua la mezcla reaccional y se separan los cristales en el filtro de succión. El 3-metilsulfonil-iminodibencilo puro funde, después de recristalizado en éter, a 175-176°.

10. d) 27,3 partes de 3-metilsulfonil-iminodibencilo se disuelven a 80° en 700 volúmenes de xileno absoluto y se tratan con cloruro de 3-dimetilamino-propilo (liberado de 16 partes del clorhidrato y recogido en xileno).

15. A continuación se añaden 4,3 partes de amida sódica pulverizada en tolueno y se agita la mezcla reaccional durante 15 horas a 100°. Después del enfriamiento se extrae la base bruta con ácido clorhídrico diluído, se neutraliza el extracto y se separan los cristales por filtración. Recristalizado en hexano, el 3-metilsulfonil-5-(gamma-dimetilamino-propil)-iminodibencilo funde a 110-110,5°.

E J E M P L O 2.

20. a) 30,1 partes de ácido 5-acetil-iminodibencil-3-sulfínico, preparado según el ejemplo 1 a), se añaden a la solución de 2,3 partes de sodio en 200 volúmenes de etanol absoluto. A esta solución se añaden, distribuídas en el curso de 8 horas, hasta 100 partes de bromuro de etilo y se hierve en reflujo (si se evitan las pérdidas de bromuro de etilo por evaporación recurriendo a un refrigerador de gran eficacia, puede reducirse el bromuro de etilo hasta la cantidad equimolecular). El bromuro sódico empieza a separarse por cristalización y al cabo de unas 10 horas se evapora la solución

25.

30.



274001

hasta sequedad. El residuo se recoge en benceno y se lava con agua. La solución bencénica secada se concentra y el residuo se recristaliza en etanol. El 3-etilsulfonil-5-acetil-
-iminodibencilo puro funde a 117-119°.

5. b) 32,9 partes de 3-etilsulfonil-5-acetil-
iminodibencilo se hierven en reflujo durante 15 horas con 25 partes de hidróxido potásico en 400 volúmenes de etilenglicol. Se concentra la solución hasta la mitad del volumen y se la vierte en 1000 volúmenes de agua. El producto precipitado se
10. separa por succión. Recristalizando en un poco de benceno, el 3-etilsulfonil-
iminodibencilo puro funde a 130,5-132°.

- c) 28,7 partes de este producto se hacen reaccionar, de manera análoga a la del ejemplo 1 d), con cloruro de 3-dimetilamino-propilo, con lo que se obtiene el 3-etilsulfonil-5-(γ -dimetilamino-propil)-
15. iminodibencilo.

E J E M P L O 3.

- 27,3 partes de 3-etilsulfonil-
iminodibencilo se disuelven a 80° en 800 volúmenes de xileno absoluto y se
tratan con 19 partes de cloruro de 3-(4-metil-1-piperacil)-
20. -2-metil-propilo. A continuación se instilan 4,3 partes de amida
sódica pulverizada en tolueno y se agita la mezcla reaccional a 130°
durante 17 horas. Después del enfriamiento, se extrae la base con ácido
clorhídrico diluido, se alcaliniza y se recoge en cloroformo. Después de
concentrar la solución secada, queda un aceite, que se purifica por
25. cromatografía en Alox neutro con benceno. El 3-etilsulfonil-5-
-2-metil-3-(4-metil-1-piperacil)-propil-
iminodibencilo constituye un diclorhidrato higroscópico. Punto de fusión de la base libre,
126-127°.



EJEMPLO 4.

2749

5. 28,7 partes de 3-etilsulfonil-iminodibencilo se disuelven a 80° en 800 volúmenes de xileno absoluto y se tratan con 17,7 partes de cloruro de 3-(4-metil-1-piperacil)-propilo y 4,3 partes de amida sódica pulverizada en tolueno. Se agita la mezcla reaccional durante 18 horas a 135° y a continuación se la concentra hasta mitad del volumen. El cloruro sódico formado se separa por filtración y la solución se cromatografía en Alox neutro y se eluye con benceno. El
10. 3-etilsulfonil-5- $\sqrt{3}$ -(4-metil-piperacil)-propil $\sqrt{7}$ -iminodibencilo puro forma un diclorhidrato higroscópico.

EJEMPLO 5.

15. 27,3 partes de 3-metilsulfonil-iminodibencilo se disuelven a 80° en 800 volúmenes de xileno absoluto y se tratan con 19,8 partes de clorhidrato del cloruro de 2-(1-metil-2-piperidil)-etilo. A continuación se instilan 8,6 partes de amida sódica pulverizada en tolueno y se agita la mezcla reaccional a 130° durante 17 horas. Después del enfriamiento, se extrae la base con ácido clorhídrico diluido, se alcaliniza
20. el extracto y se le recoge en cloroformo. Después de concentrar la solución secada, queda un aceite de 3-metilsulfonil-5- $\sqrt{2}$ -(1-metil-2-piperidil)-etil $\sqrt{7}$ -iminodibencilo bruto, que se purifica por cromatografía con benceno y traslado consecutivo a éter en Alox neutro. La cantidad principal se eluye entonces
25. con el éter. Al concentrar, cristaliza la base libre. Recristalizado en benceno o éter, el producto puro funde a 138,5-139,5°.

EJEMPLO 6.

28,7 partes de 3-etilsulfonil-iminodibencilo se



274007

5. disuelven a 85° en 800 volúmenes de xileno absoluto y se tratan con 19,8 partes de clorhidrato del cloruro de 2-(1-metil-2-piperidil)-etilo. A continuación se instilan 8,6 partes de amida sódica pulverizada en tolueno y se agita la mezcla reaccional a 130° durante 17 horas. Después del enfriamiento, se extrae la base con ácido clorhídrico diluido, se alcaliniza el extracto y se le recoge en cloroformo. Después de concentrar la solución secada, queda un aceite de 3-etilsulfonil-5-(2-1-metil-2-piperidil)-etil-7-iminodibencilo
10. bruto, que se purifica por cromatografía con benceno en Alox neutro.

EJEMPLO 7.

15. 27,3 partes de 3-metilsulfonil-iminodibencilo se disuelven a 80° en 800 volúmenes de xileno absoluto y se tratan con 20,9 partes de clorhidrato del cloruro de 3-dimetil-amino-1-butilo. A continuación se instilan 8,6 partes de amida sódica pulverizada en tolueno y se agita la mezcla reaccional a 130° durante 17 horas. Después del enfriamiento, se extrae la base con ácido clorhídrico 2-n, se alcaliniza el extracto y se le recoge en éter. Después de concentrar la solución etérea secada, queda en forma de aceite el 3-metil-sulfonil-5--(3-dimetilamino-butyl)-iminodibencilo.
- 20.

EJEMPLO 8.

25. 27,3 partes de 3-metilsulfonil-iminodibencilo se disuelven a 80° en 800 volúmenes de xileno absoluto y se tratan con 20,9 partes de clorhidrato del cloruro de 3-dimetilamino-2-metil-1-propilo. A continuación se instilan 8,6 partes de amida sódica pulverizada en tolueno y se agita la mezcla reaccional a 135° durante 17 horas. Después del enfriamiento



274908

5. se extrae la base con ácido clorhídrico 2-n, se alcaliniza el extracto y se le recoge en éter. Después de concentrar la solución etérea secada, queda la base en forma de un aceite. A partir de esta base se prepara de manera ordinaria el clorhidrato y éste se recristaliza en metiletilcetona abundante. El clorhidrato de 3-metilsulfonil-5- Δ (3-dimetilamino-2-metil)-propil Δ -iminodibencilo funde a 229-231°.

EJEMPLO 9.

10. 28,7 partes de 3-etilsulfonil-iminodibencilo se disuelven a 80° en 800 volúmenes de xileno absoluto y se tratan con 21 partes de clorhidrato del cloruro de 3-dimetilamino-2-metil-1-propilo. A continuación se instilan 8,6 partes de amida sódica pulverizada en tolueno y se agita la mezcla reaccional a 135° durante 17 horas. Después del enfriamiento,
15. se extrae la base con ácido clorhídrico 2-n, se alcaliniza el extracto y se le recoge en éter. Después de concentrar la solución etérea secada, queda la base en forma de un aceite. A partir de esta base bruta se prepara de manera ordinaria el clorhidrato, y éste se recristaliza en metiletilcetona. El clorhidrato de 3-etilsulfonil-5- Δ (3-dimetil-
20. amino-2-metil)-propil Δ -iminodibencilo funde a 208,5-210,5°.

De manera análoga se obtienen:

25. - el clorhidrato de 3-metilsulfonil-5-(3-dimetilamino-2-metil-propil)-iminodibencilo, de punto de fusión 228-231°,
- el 3-metilsulfonil-5- Δ 3-(4-hidroxietil-1-piperacínil)-2-metil-propil Δ -iminodibencilo,

= 12 =

274905



- el 3-metilsulfonil-5- β -(1-piperacilin)-2-metil-1-propil/-
-iminodibencilo,
- y el clorhidrato de 3-metilsulfonil-5- β -(N-etil-N-metil)-
amino-1-propil- γ -iminodibencilo.

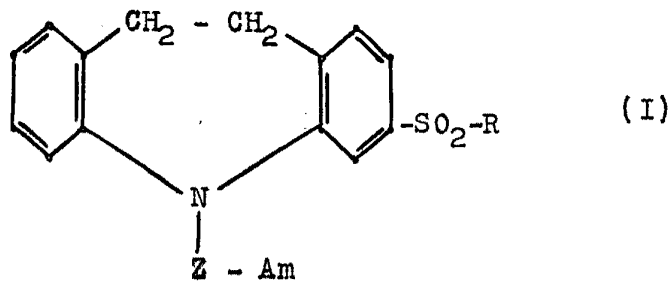


N O T A

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente suiza Nº 1921/61 del 17 de febrero de 1.961.

1. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de iminodibencilo, caracterizado por el hecho de que se preparan compuestos de la fórmula general I

10.



15.

en que

- R significa un radical metilo o un radical etilo,
- 20. Z significa un radical alqueno de cadena recta o ramificado, con 2 a 4 átomos de carbono, y
- Am significa un grupo alquilamino o dialkilamino inferior, pudiendo un radical alquilo de Am estar ligado directamente con el radical alqueno Z,
- 25. o ambos radicales alquilo de un grupo dialkilamino Am estar ligados entre sí directamente o por me-

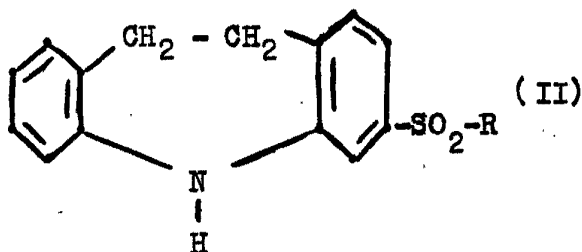


dio de un átomo de oxígeno, un grupo alquilimino, un grupo hidroxialkilimino o un grupo alcanoiloxialkilimino,

y asimismo, si se desea, sus sales, haciendo reaccionar un

5. compuesto de la fórmula general II

10.



15.

en que R tiene el significado ya expresado antes,

en presencia de un agente de condensación básico, con un éster reaccionable de un aminoalcohol de la fórmula gene-

20.

ral III



25.

en que Am, R y Z tienen el significado ya expresado antes,

y convirtiendo la base terciaria así obtenida, si se desea, en sus sales con ácidos inorgánicos u orgánicos.

= 15 =

274907



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

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 15 hojas, foliadas y escritas a máquina por una

5. sola de sus caras.

Barcelona para Madrid, a 16 de febrero de 1962

J.R. GEIGY A.G.

p.a.

J. DIEZ ROERN MIRALLAS
P P