



274908

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 DE IMINODIBENCULO", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY, A.G., domiciliada en BASILEA (Suiza).

= . =

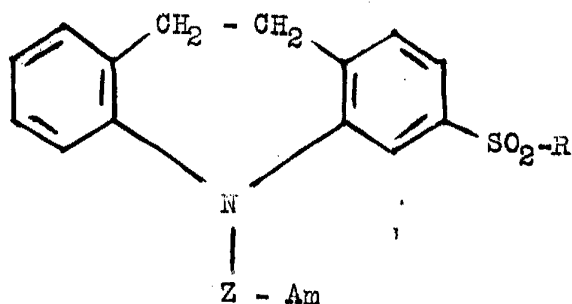
MEMORIA DESCRIPTIVA

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

- Hasta la actualidad no se conocían derivados de
5. iminodibencilo substituídos en un anillo bencénico por un radical alquilsulfonilo. Ahora se ha descubierto que tales compuestos, de la fórmula general I<sup>4</sup>



274900



(I)

5.

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  
 Am significa un grupo alquilamino o dialquilamino inferior, pudiendo ambos radicales alquilo de
15. un grupo dialquilamino Am estar ligados entre sí directamente o por medio de un átomo de oxígeno, un grupo alquilimino inferior, un grupo hidroxialquilimino o un grupo alcaniloxialquilimino, así como sus sales con ácidos inorgánicos u orgánicos, poseen
20. valiosas propiedades farmacológicas, en particular actividad antialérgica, antiemética y sedante, al mismo tiempo que potencian la acción de otros medicamentos, en particular de los narcóticos.
25. En los compuestos de la fórmula general I, Z es, por ejemplo, un radical etileno, propileno, trimetileno, 1-metil-trimetileno, 2-metil-trimetileno o tetrametileno y Am, por ejemplo, un radical metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, n-butilamino, dimetilamino, metil-etilamino, dietilamino, metil-n-propilamino, metil-isopropilamino, di-n-
30. butilamino, di-isobutilamino, 1-pirrolidinilo, piperidino,

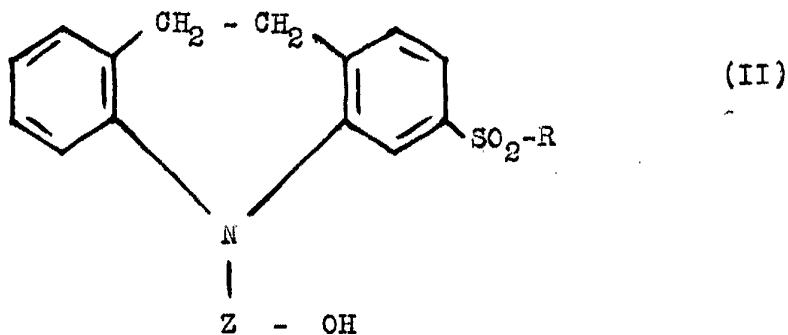


274908

hexametilénimino, morfolino, 4-metil-1-piperacínilo, 4-isopropil-1-piperacínilo, 4-(beta-hidroxietil)-1-piperacínilo, 4-(beta-acetoxietil)-1-piperacínilo o 4-beta-hidroxipropil-1-piperacínilo.

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

10.



15.

en que

20. R y Z tienen el significado ya expresado antes, y en particular un haluro, con una amina de la fórmula general III



25.

en que

Am tiene el significado ya expresado antes.

La transformación puede realizarse por ejemplo a temperatura moderadamente elevada, de 60 a 120° por ejemplo, en un disolvente inerte, como verbigracia un alcohol o una

30.



274908

alcanona de peso molecular bajo, en cuyo caso se emplea convenientemente como medio ligador de ácido un exceso de la amina que se hace reaccionar. Según el punto de ebullición de la amina y del disolvente que se emplean, así como según la

5. temperatura necesaria para la reacción, ésta se realiza eventualmente en recipiente cerrado.

- Se llega a ésteres reaccionables de compuestos de la fórmula general II por reacción, por ejemplo, de derivados alcalinometálicos de 3-metil- o etil-sulfonil-iminodibencilos con óxidos de alquileo y reacción de los derivados hidroxialquilo obtenidos con haluros de ácidos inorgánicos, cloruro de ácido metansulfónico o cloruros de ácido arilsulfónico, con lo que se obtienen 5-halogenalquil-, 5-metansulfoniloxialquil- o 5-arilsulfoniloxialquil-3-alquilsulfonil-iminodibencilos.
10. Pero también se puede llegar a estos compuestos en una sola etapa, por reacción de compuestos alcalinometálicos de 3-metil- o 3-etilsulfonil-iminodibencilos con dihalogenalcanos no geminales, en particular con los que tienen 2 átomos de halógeno diferentes, o con ésteres halogenalquílicos de ácido arilsulfónico.
15. 20.

- Los ésteres reaccionables de compuestos de la fórmula general II pueden hacerse reaccionar, por ejemplo, con dimetilamina, metiletilamina, dietilamina, di-n-butilamina, metilamina, etilamina, n-propilamina, n-butilamina, pirrolidina, piperidina, hexametenimina, morfolina, 4-metil-piperacina, 4-(beta-hidroxietil)-piperacina o 4-(beta-acetoxietil)-piperacina.
- 25.

- Con ácidos inorgánicos u orgánicos, como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido metansulfónico, el ácido etandisul-
- 30.

274908



fónico, el ácido beta-hidroxietansulfónico, el ácido acético, el ácido succínico, el ácido fumárico, el ácido maleico, el 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.

5.

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

10.

E J E M P L O 1.

a) 27,3 partes de 3-metilsulfonil-iminodibencilo se calientan a 100° en 850 volúmenes de xileno absoluto. A continuación se añaden 17,1 partes de 1-bromo-2-metil-3-cloropropano y luego se instilan 4,3 partes de amida sódica pulverizada en tolueno absoluto. La mezcla reaccional se calienta en reflujo durante 14 horas. Después del enfriamiento se lava con agua para arrastrar el bromuro sódico formado, se seca con sulfato sódico la solución xilénica y se concentra. El producto bruto pasa directamente a la elaboración final.

15.

20.

b) 36,3 partes de este producto bruto se calientan en autoclave, a 80° y durante 16 horas, en 800 volúmenes de tolueno absoluto que contienen 9,3 partes de metilamina. Se destilan el disolvente y la metilamina sobrante, se recoge el residuo en agua y se extrae con éter. Por concentración de la solución etérea secada, se obtiene el 3-metilsulfonil-5-(3-metilamino-2-metil-propil)-iminodibencilo, que puede transformarse en el clorhidrato cristalino.

25.

Si en la reacción anterior se emplean, en lugar de la metilamina, 13,5 partes de dimetilamina, se obtiene de manera

30.



44503

análoga el clorhidrato de 3-metilsulfonil-5-(3-dimetilamino-2-metil-propil)-iminodibencilo, de punto de fusión 228,5-231<sup>o</sup>, recristalizado en metiletilcetona.

5. Con 10 partes de 4-metilpiperacina y 27,6 partes de carbonato potásico en lugar de la metilamina empleada antes, se obtiene, por reacción en recipiente abierto, el 3-metilsulfonil-5-3-(4-metil-1-piperacínil-2-metil)-propil7-iminodibencilo (que cristaliza en un poco de éter), de punto de fusión 126-127<sup>o</sup>, o su clorhidrato.
10. O, por último, con 11,5 partes de N-hidroxi-etil-piperacina y 27,6 partes de carbonato potásico en lugar de la metilamina, se obtienen, por reacción en recipiente abierto, el 3-metilsulfonil-5-3-(4-hidroxi-etil-1-piperacínil)-2-metil-propil7-iminodibencilo.
15. E J E M P L O 2.
- a) 27,3 partes de 3-metilsulfonil-3-iminodibencilo se calientan a 100<sup>o</sup> en 850 volúmenes de xileno absoluto. Luego se añaden 15,8 partes de 3-cloro-1-bromo-propano y a continuación se instilan 4,3 partes de amida sódica pulverizada, en tolueno absoluto. La mezcla reaccional se calienta en reflujo durante 14 horas. Después del enfriamiento, se arrastra por lavado con agua el bromuro sódico formado, se seca con sulfato sódico la solución xilénica y se concentra. El producto bruto pasa directamente a la elaboración final.
20. b) 35 partes del 3-metilsulfonil-3-(3-cloro-1-propil)-iminodibencilo bruto anterior se disuelven en 800 volúmenes de tolueno (pero puede emplearse también directamente la solución xilénica, cargada de bromuro sódico, de la reacción anterior) y se calientan a 80<sup>o</sup> en autoclave, durante 16 horas,
30. con 9,3 partes de metilamina en tolueno. Se destila el disol-



274908

vente con la metilamina sobrante, se mezcla el residuo con agua y se extrae con éter.

La solución etérea secada se concentra y de ella se obtiene, con ácido clorhídrico etéreo, el clorhidrato de 3-metilsulfonil-5-(3-metilamino-propil)-iminodibencilo.

5.

De manera análoga se obtienen:

- el 3-metilsulfonil-5-(gamma-dimetilamino-propil)-iminodibencilo, de punto de fusión 110-110,5°;

- el 3-etilsulfonil-5-(gamma-dimetilamino-propil)-iminodibencilo;

10.

- el 3-etilsulfonil-5- $\sqrt{3}$ -(4-metil-piperacínil)-propil $\sqrt{7}$ -iminodibencilo;

- el 3-metilsulfonil-5- $\sqrt{2}$ -(1-metil-2-piperidil)-etil $\sqrt{7}$ -iminodibencilo, de punto de fusión 138,5-139,5°;

15.

- el 3-etilsulfonil-5- $\sqrt{2}$ -(1-metil-2-piperidil)-etil $\sqrt{7}$ -iminodibencilo, aceite;

- el 3-metilsulfonil-5-(3-dimetilamino-butil)-iminodibencilo, aceite;

20.

- el clorhidrato de 3-metilsulfonil-5- $\sqrt{3}$ -(3-dimetilamino-2-metil)-propil $\sqrt{7}$ -iminodibencilo, de punto de fusión 229-231°;

- el clorhidrato de 3-etilsulfonil-5- $\sqrt{3}$ -(3-dimetilamino-2-metil)-propil $\sqrt{7}$ -iminodibencilo, de punto de fusión 208,5-210,5°;

25.

- el clorhidrato de 3-metilsulfonil-5-(3-metilamino-1-propil)-iminodibencilo;

- el 3-metilsulfonil-5-(3-metilamino-2-metil-1-propil)-iminodibencilo;

30.

- el 3-metil-sulfonil-5- $\sqrt{3}$ -(1-piperacínil)-2-metil-1-propil $\sqrt{7}$ -iminodibencilo;



274908

- y el clorhidrato de 3-metilsulfonil-5- $\beta$ -(N-etil-N-metil)-amino-1-propil- $\gamma$ -iminodibencilo.

5. 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. Podría, pues, realizarse con los medios y aparatos más adecuados, por quedar todo ello comprendido dentro del espíritu de las reivindicaciones.

10.

= . =



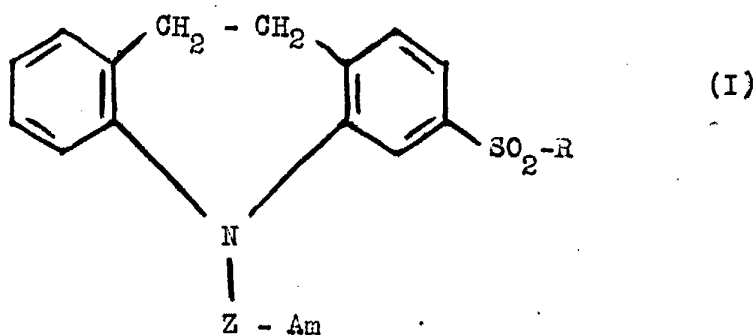
274908

N O T A

Descrito el invento, se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la patente suiza nº 1921/61, depositada el 17 de Febrero de 1.961:

5. 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

20.

- R significa un radical metilo o un radical etilo,  
Z significa un radical alquilenno de cadena recta o ramificado, con 2 a 4 átomos de carbono, y  
Am significa un grupo alquilamino o dialquilamino inferior, pudiendo un radical alquilo de Am estar

25.

ligado directamente con el radical alquilenno Z,



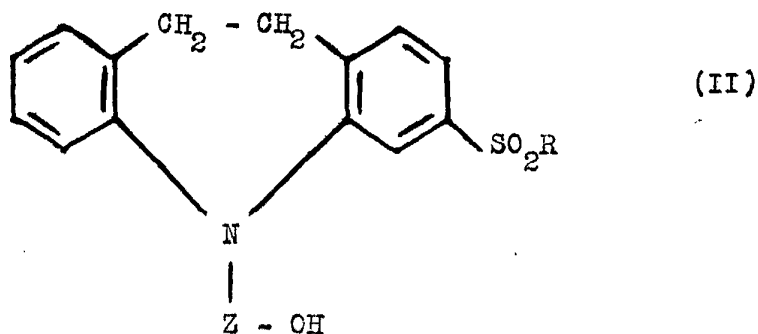
274908

o ambos radicales alquilo de un grupo dialquilamino  
Am estar ligados entre sí directamente o por medio  
de un átomo de oxígeno, un grupo alquilimino, un  
grupo hidroxialquilamino o un grupo alcaniloxi-  
alquilimino,

5.

y asimismo, si se desea, sus sales, haciendo reaccionar un  
éster reaccionable de un compuesto de la fórmula general II

10.



15.

en que

20.

R y Z tienen el significado ya expresado antes,  
con una amina secundaria de la fórmula general III



25.

en que

Am tiene el significado ya expresado antes,  
y convirtiendo la base terciaria así obtenida, si se quiere,  
en sus sales con ácidos inorgánicos u orgánicos.

2. Procedimiento para la preparación de nuevos

30.

derivados de iminodibencilo.



274908

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de once hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras y acompañadas de la documentación correspondiente.

5. Barcelona, para Madrid, 16 de febrero de 1.962.  
J.R. GEIGY, A.G.  
P. a.

J. JOSE ISERN MIRALLER  
P. P.