

276246



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., residente en BASILEA (Suiza).

- / -

MEMORIA DESCRIPTIVA

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

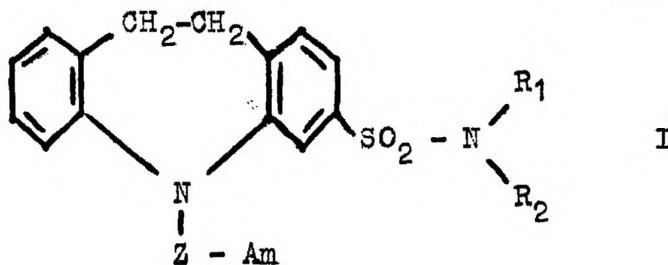
Hasta el momento no se conocían derivados de iminodibencilo substituído en un anillo bencénico por un radical sulfamoilo disubstituído. Ahora se ha descubierto que tales compuestos, de la fórmula general I

6 ABR 51



273246

5.



10.

en que

15.

R_1 y R_2 significan radicales de alkilo inferior, que pueden estar ligados entre sí directamente o por medio de un átomo de oxígeno,

20.

Z significa un radical alkileno de cadena recta o ramificada, con 2 a 6 átomos de carbono, y

Am significa un grupo dialkilamino inferior, pudiendo un radical alkilo de Am estar ligado directamente con el radical alkileno Z o bien ambos radicales alkilo de un grupo dialkilamino Am estar ligados entre sí directamente o por medio de un átomo de oxígeno, un grupo imino, un grupo inferior alkilimino, hidroxialkilimino o alcanciloxi-alkilimino,

25.

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.

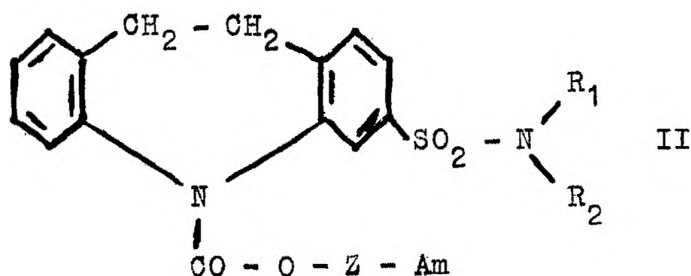
30.



276246

En los compuestos de la fórmula general I, R_1 y R_2 están materializados, por ejemplo, por radicales metilo, etilo, n-propilo o n-butilo o bien forman, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, por ejemplo el radical 1-pirrolidinilo, 1-piperidino o morfolino. Z es por ejemplo un radical etileno, propileno, trimetileno, 1-metil-trimetileno, 2-metil-trimetileno, 1,3-dimetil-trimetileno, 2,2-dimetil-trimetileno, tetrametileno, pentametileno o hexametileno; y Am, por ejemplo, un radical dietilamino, metil-etilamino, dietilamino, metil-n-propilamino, metil-isopropilamino, di-n-butilamino, di-isobutilamino, 1-pirrolidinilo, piperidino, hexametenimino, 4-morfolino, 1-piperacilo, 4-metil-1-piperacinilo, 4-isopropil-1-piperacinilo, 4-(beta-hidroxietil)-1-piperacinilo, 4-(beta-acetoxietil)-1-piperacinilo o 4-beta-hidroxipropil-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-piperidinil)-etilo, 1-metil-3-piperidinilmetilo o 1-metil-4-piperidinilo.

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



25.



en que

276233

R_1 , R_2 , Z y Am tienen el significado expresado antes, hasta la disgregación de un mol de anhídrido carbónico. Los compuestos de la fórmula general II se obtienen a su vez, por ejemplo, haciendo actuar fosgeno sobre 3-sulfamoil-iminodibencilo con grupos sulfamoilo disustituidos y haciendo reaccionar los 3-sulfamoil-5-clorocarbonil-iminodibencilos disustituidos así obtenidos con aminocalcoholes de la fórmula general III,

5.

10.



15.

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

20.

Con los ácidos inorgánicos u orgánicos, como por ejemplo el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido metansulfónico, el ácido etandisulfónico, el ácido beta-hidroxi-etansulfónico, 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.

25.



276246

El ejemplo que sigue tiene por objeto explicar más detenidamente la preparación de los nuevos compuestos. En él, las partes significan partes en peso, y éstas se refieren a los volúmenes como los gramos a los centímetros cúbicos.

5. Las temperaturas están registradas en grados Celsius.

E J E M P L O

10. 21,5 partes de éster (gamma-dimetilamino)-propílico del ácido 3-dimetilsulfamoil-iminodibencil-5-carboxílico se calientan a 180° con presión de 15° Torr. y la temperatura se aumenta lentamente hasta 220° hasta que se concluye el desprendimiento del CO₂ (unas 3 horas). Las porciones básicas aisladas del residuo de la pirólisis se transforman en los clorhidratos, de los que, por recristalización en etanol, se obtiene el clorhidrato de 3-dimetilsulfamoil-5-(gamma-dimetilaminopropil)-iminodibencilo, de punto de fusión 186-188°.

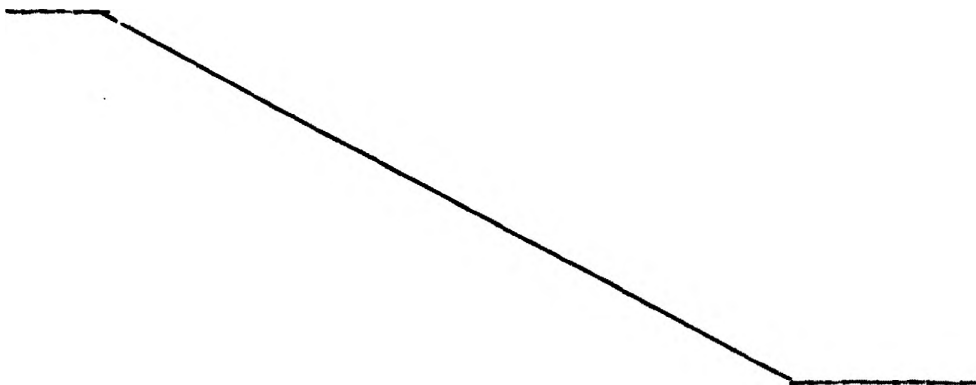
15. De manera análoga a la descrita en los ejemplos anteriores, pueden prepararse también los compuestos siguientes:

- 20. - el clorhidrato de 3-dimetilsulfamoil-5-(beta-dimetilaminoetil)-iminodibencilo, de punto de fusión 210°;
- el 3-dimetilsulfamoil-5-(gamma-dimetilamino-beta-metil-propil)-iminodibencilo, de punto de fusión 111°;
- 25. - el 3-dimetilsulfamoil-5-(gamma-dimetilamino-n-butil)-iminodibencilo, de punto de fusión 90°;
- el 3-dimetilsulfamoil-5-gamma-(4'-metil-piperacínil)-beta-metil-propil-iminodibencilo, cuyo oxalato funde a 193°;
- el 3-dimetilsulfamoil-5-beta-(1'-metil-piperidinil-2')-etil-iminodibencilo, de punto de fusión 125°;
- 30. - el 3-dimetilsulfamoil-5-gamma-(1'-piperacínil)-beta-metil-propil-iminodibencilo, cuyo oxalato funde a 168°;



276246

- el 3-piperidinosulfonil-5-dimetilamino-propil-iminodibencilo, que recristalizado en ciclohexano funde a 109°;
- el 3-(4'-morfolinil)-sulfonil-5-(gamma-dimetilamino-propil)-iminodibencilo, que funde a 132-133° y cuyo clorhidrato funde a 201-203°;
- 5. - el 3-(4'-morfolinil)-sulfonil-5-N-metilpiperidil-2-etil-iminodibencilo, cuyo clorhidrato retiene 1 mol de agua de cristalización y funde a 211-212,5°;
- el monohidrato del clorhidrato de 3-piperidinosulfonil-5-
- 10. -(N-metilpiperidinil-2'-etil)-iminodibencilo, que funde a 165-167°;
- el 3-dimetilsulfamoil-5-(gamma-dimetilamino-propil)-iminodibencilo, como clorhidrato con punto de fusión 189°;
- el 3-dimetilsulfamoil-5-(3'-metilamino-propil)-iminodibencilo, cuyo clorhidrato funde a 133°;
- 15. - el 3-dimetilsulfamoil-5-(2'-metil-3'-(4"-hidroxietil-1"-piperaciril)-propil)-iminodibencilo, cuyo oxalato funde a 158° con descomposición;
- y el clorhidrato de 3-dimetilsulfamoil-5-(3'-dimetilamino-propil)-iminodibencilo, que después de reprecipitación por
- 20. dos veces en etanol, funde a 189°.





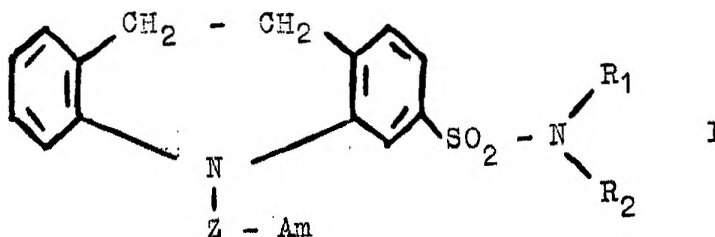
NOTA

276246

Descripto el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad suiza nº 4160/61 del 8 de Abril de 1961.

- 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_1 y R_2 significan radicales de alquilo inferior, que pueden estar ligados entre sí directamente o por medio de un átomo de oxígeno,

Z significa un radical alquilenos de cadena recta o ramificada, con 2 a 6 átomos de carbono, y

25.

Am significa un grupo dialquilamino, pudiendo un radical alquilo de Am estar ligado directamente con el radical alquilenos Z , o ambos radicales alquilo de un

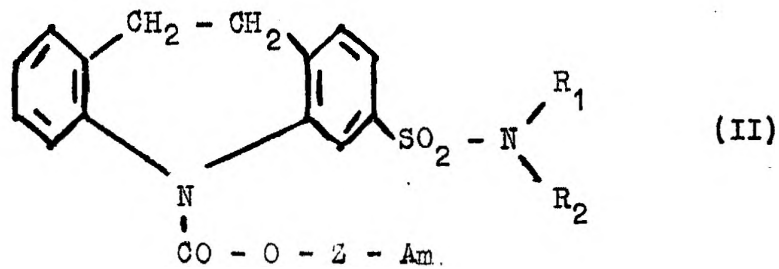
270246

6 ABE



grupo dialkilamino Am estar ligados entre sí directamente o por medio de un átomo de oxígeno, un grupo imino, un grupo inferior alquilimino, hidroxialkilimino o alcanciloxialkilimino, así como, si se desea, sus sales, calentando, hasta disociación de un mol de anhídrido carbónico, un éster reactivo de un compuesto de la fórmula general II

10.



15.

en que R₁, R₂, Z y Am tienen el significado expresado antes, y las bases terciarias así obtenidas se convierten, si se desea, en sus sales con ácidos inorgánicos u orgánicos.

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

20.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 8 hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 6 de Abril de 1962

J.R. GEIGY A.G.

25.

p.a.

JAIMÉ ISERN MIRALLES
P. P.