

282620

17 ENE

P.- 23.690
Drukker U.S. Ser. No
178.560



282620

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud
de

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

formulada el 20 de Noviembre 1962, con el Nº 282.620

en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de LAKESIDE LABORATORIES, INC., entidad norteamericana, establecida en 1707 East North Avenue, Milwaukee, Wisconsin, Estados Unidos de América.

por:

" UN PROCEDIMIENTO DE PRODUCIR N-(ALCOHILAMINO-
ALCOHIL) IMINODIBENCILLO "

Este invento se refiere a un nuevo procedimiento para obtener N-(alcoholaminoalcohol)iminodibencillo.

5 Recientemente, los compuestos N-(alcoholamino-
alcohol)iminodibencilicos, y particularmente el N- / 3-(N-
metilamino)-propil 7 iminodibencillo, han adquirido importancia como agentes antidepresivos y para mejorar el humor, según se indica en el Journal of Neuropsychiatry, vol. 2, Nº 5, junio, 1961, páginas 232-237.

10

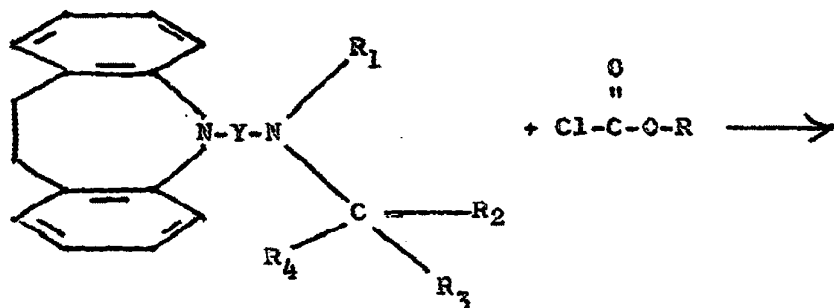
Se ha descubierto ahora, de acuerdo con el

282640



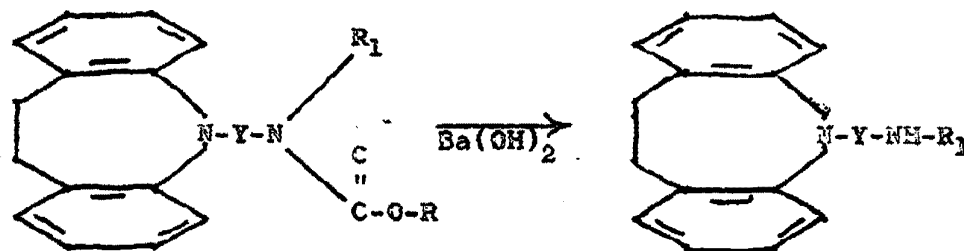
presente invento, un nuevo procedimiento para obtener com-
 puestos N-(alcoholaminoalcohol)iminodibencílicos que com-
 prende hacer reaccionar un N- [N-alcohol-N-arilmetilamino)
 alcohol iminodibencilo con un cloroformiato R sustituido,
 5 para producir un N- [(N-alcohol-N-carbo-R-oxiamino) alco-
 hil_7 iminodibencilo, y someter dicho compuesto a escisión
 hidrolítica usando hidróxido bórico. Este procedimiento pue-
 de representarse como sigue:

10



15

20



25

donde Y es un alquileno bajo, normal o ramificado, tal co-
 mo etileno, propileno, isopropileno y 1,3-butileno, R es un
 alcoholo bajo, tal como metilo, etilo y propilo, un grupo
 arilo y particularmente fenilo o un aralcoholo y especial-
 mente fenil-alcoholos (bajos), tal como bencilo y fenetilo,
 R₁ es un alcoholo bajo, tal como metilo, etilo, propilo e
 isopropilo y R₂ es un grupo arilo, tal como fenilo, nafti-
 30 lo y bifenilo, con o sin sustituyentes en el núcleo, tal co-

282620



mo uno o más grupos alcohilo, alcoxi o halo y R_3 y R_4 son hidrógeno o grupos tal como los representados por R_2 .

En la primera fase del proceso, se ponen juntos el R-cloroformiato y N- $\left[\begin{array}{l} \text{(N-alcohol-N-arilmetil-} \\ \text{amino)alcohol} \end{array} \right]$ iminodibencilo en un medio de reacción líquido inerte adecuado a una temperatura que inicia la reacción. Entre los medios de reacción representativos que pueden usarse están benceno, tolueno, xileno y tetralina. Para la reacción son convenientes las temperaturas elevadas y particularmente la de reflujo o próxima a ésta. Una vez terminada la reacción, pueden eliminarse los disolventes y destilar el aceite resultante para obtener el producto en forma pura.

Algunos de los compuestos N- $\left[\begin{array}{l} \text{(N-alcohol-} \\ \text{N-arilmetilamino)alcohol} \end{array} \right]$ iminodibencílicos que pueden usarse en el procedimiento son:

N- $\left[\begin{array}{l} \text{3- (N-metil-N-bencilamino)propil} \\ \text{7} \end{array} \right]$ iminodibencilo,

N- $\left[\begin{array}{l} \text{2- (N-etil-N-tritilamino) etil} \\ \text{7} \end{array} \right]$ iminodibencilo,

N- $\left[\begin{array}{l} \text{3- (N-propil-N-naftilmetilamino) butil} \\ \text{7} \end{array} \right]$ iminodibencilo, y

N- $\left[\begin{array}{l} \text{3- (N-metil-N-difenilmetilamino) propil} \\ \text{7} \end{array} \right]$ iminodibencilo.

Entre los R-cloroformiatos que pueden usarse están: cloroformiato de metilo, cloroformiato de etilo, cloroformiato de fenilo, cloroformiato de bencilo y cloroformiato de fenetilo.

Siguiendo el procedimiento descrito, se obtienen compuestos nuevos tal como:

N- $\left[\begin{array}{l} \text{3- (N-carbetoxi-N-metilamino)propil} \\ \text{7} \end{array} \right]$ iminodibencilo,

N- $\left[\begin{array}{l} \text{2- (N-carbometoxi-N-etilamino)etil} \\ \text{7} \end{array} \right]$ iminodibencilo,

N- $\left[\begin{array}{l} \text{3- (N-carbofenoxi-N-propilamino)butil} \\ \text{7} \end{array} \right]$ iminodibencilo.

N- $\left[\begin{array}{l} \text{2- (N-carbobenzoxi-N-metilamino)propil} \\ \text{7} \end{array} \right]$ iminodibencilo y

282620



N-[3-(N-carbofenetoxi-N-etilamino)propil]iminodibencilo.

La fase siguiente del proceso se efectúa poniendo en contacto el N-[(N-alcohol-N-carbo-R-oxiamino) alcohol]iminodibencilo con hidróxido bórico, bajo condiciones que originan la hidrólisis del grupo carbo-R-oxi para formar N-[(N-alcoholamino) alcohol]iminodibencilo. Conviene realizar la hidrólisis en condiciones de reacción líquidas y a una temperatura elevada, tal como la de reflujo. Es conveniente que el medio de reacción sea tal que el carbonato bórico, subproducto de la reacción, sea insoluble en él. Un medio de reacción particularmente útil es el etilenoglicol.

Aunque pueden utilizarse métodos corrientes de hidrólisis, por ejemplo, hidróxido potásico en dietilenoglicol e hidróxido sódico en etanol acuoso, los rendimientos que así se han obtenido han sido generalmente bajos y poco satisfactorios. Sin embargo, el hidróxido bórico parece particularmente conveniente para efectuar la hidrólisis con elevados rendimientos.

Una vez terminada la hidrólisis, puede diluirse la mezcla de reacción con agua, filtrar para separar el carbonato bórico, extraer con un disolvente inmiscible tal como benceno, y extraer el benceno con ácido clorhídrico acuoso muy diluido. Después se alcalinizan los extractos ácidos, se recoge el aceite en éter y se separa el éter para obtener el producto. Este producto puede convertirse en cualquier sal por adición de ácido adecuada, por ejemplo en el hidrocloreuro.

Algunos de los compuestos que se forman por la hidrólisis son:

282620

17



N-[3-(N-metilamino)propil]iminodibencilo,
N-[2-(N-etilamino)etil]iminodibencilo,
N-[3-(N-propilamino)butil]iminodibencilo,
N-[2-(N-metilamino)propil]iminodibencilo y
5 N-[3-(N-etilamino)propil]iminodibencilo.

Los compuestos N-[(N-alcohol-N-arilmetil-
amino)alcohol]iminodibencilo usados como materiales de par-
tida en este invento se obtienen por procedimientos conoci-
dos en esta técnica. Por ejemplo, pueden obtenerse haciendo
10 reaccionar una sal iminodibencílica de metal alcalino con un
haluro de N-metil-N-arilmetilaminoalcoholo en un medio de
reacción líquido de alto punto de ebullición, tal como xi-
leno, tolueno, tetralina o cumeno. En general, son conve-
nientes para la reacción temperaturas elevadas, tal como,
15 aproximadamente, de 75° C. a 150° C. Sin embargo, en gene-
ral, se utiliza la temperatura de reflujo, puesto que permie-
te controlar fácilmente la temperatura. Usualmente, basta
un tiempo de unas 3 a 20 horas para completar prácticamen-
te la reacción. El producto puede recuperarse filtrando la
20 mezcla de reacción, separando por destilación el disolvente,
y destilando fraccionadamente la base de alto punto de ebu-
llición en vacío.

La sal iminodibencílica de metal alcalino em-
pleada arriba puede formarse haciendo reaccionar un hidruro
25 o amida de metal alcalino tal como hidruro sódico, amida de
litio, amida de sodio, amida de potasio o hidruro de litio,
con iminodibencilo, bajo las condiciones usadas para la reac-
ción de copulación subsiguiente.

Los siguientes ejemplos se presentan para
30 ilustrar el invento.



17

282020

EJEMPLO I

N- β -3-(N-carbetoxi-N-metilamino)propil- γ -iminodibencilo

5

Una solución de 17,9 gr. (0,05 moles) de N- β -3-(N-bencil-N-metilamino)propil- γ iminodibencilo y 6,8 gr. (0,0525 moles) de cloroforniato de etilo en 30 cc. de benceno seco se calentó a reflujo durante 18 horas. La solución se destiló con vapor de agua, el residuo se disolvió en cloroformo, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó a sequedad dando 16,6 gr. de un aceite pardo. Parte de este aceite (11,4 gr.) se destiló dando 10,05 gr. de producto; p.eb. 175-176° C. (0,035 mm.).

10

Anal.Calc. para $C_{21}H_{26}N_2O_2$: N, 8,28
 Encontrado: N, 8,26

15

E J E M P L O 2

N- β -3-(N-metilamino)-propil- γ -iminodibencilo

20

Una solución de 0,01 moles de N- β -3-(N-metil-N-carbetoxi)aminopropil- γ iminodibencilo y 0,02 moles de hidróxido bórico $8 H_2O$ en 100 cc. de etilenoglicol se agitó y se calentó a reflujo durante 15 horas. La mezcla se enfrió y se agregó sobre 400 cc. de agua. El precipitado se recogió por filtración, se lavó repetidas veces con benceno y el filtrado se extrajo con benceno. Las capas bencénicas reunidas se extrajeron con un exceso de solución fría de ácido clorhídrico al 2%. Los extractos acuosos se lavaron con éter (se tiró) y se alcalinizaron con hidróxido potásico. El aceite resultante se extrajo en éter y, después de secar sobre carbonato potásico, se eliminó el éter a presión reducida. El espectro I.R. del aceite amarillo residual era superponible con el espectro de una muestra auténtica de N-

25

30

282620



5-
2
4
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100
101
102
103
104
105
106
107
108
109
110
111
112
113
114
115
116
117
118
119
120
121
122
123
124
125
126
127
128
129
130
131
132
133
134
135
136
137
138
139
140
141
142
143
144
145
146
147
148
149
150
151
152
153
154
155
156
157
158
159
160
161
162
163
164
165
166
167
168
169
170
171
172
173
174
175
176
177
178
179
180
181
182
183
184
185
186
187
188
189
190
191
192
193
194
195
196
197
198
199
200
201
202
203
204
205
206
207
208
209
210
211
212
213
214
215
216
217
218
219
220
221
222
223
224
225
226
227
228
229
230
231
232
233
234
235
236
237
238
239
240
241
242
243
244
245
246
247
248
249
250
251
252
253
254
255
256
257
258
259
260
261
262
263
264
265
266
267
268
269
270
271
272
273
274
275
276
277
278
279
280
281
282
283
284
285
286
287
288
289
290
291
292
293
294
295
296
297
298
299
300
301
302
303
304
305
306
307
308
309
310
311
312
313
314
315
316
317
318
319
320
321
322
323
324
325
326
327
328
329
330
331
332
333
334
335
336
337
338
339
340
341
342
343
344
345
346
347
348
349
350
351
352
353
354
355
356
357
358
359
360
361
362
363
364
365
366
367
368
369
370
371
372
373
374
375
376
377
378
379
380
381
382
383
384
385
386
387
388
389
390
391
392
393
394
395
396
397
398
399
400
401
402
403
404
405
406
407
408
409
410
411
412
413
414
415
416
417
418
419
420
421
422
423
424
425
426
427
428
429
430
431
432
433
434
435
436
437
438
439
440
441
442
443
444
445
446
447
448
449
450
451
452
453
454
455
456
457
458
459
460
461
462
463
464
465
466
467
468
469
470
471
472
473
474
475
476
477
478
479
480
481
482
483
484
485
486
487
488
489
490
491
492
493
494
495
496
497
498
499
500
501
502
503
504
505
506
507
508
509
510
511
512
513
514
515
516
517
518
519
520
521
522
523
524
525
526
527
528
529
530
531
532
533
534
535
536
537
538
539
540
541
542
543
544
545
546
547
548
549
550
551
552
553
554
555
556
557
558
559
560
561
562
563
564
565
566
567
568
569
570
571
572
573
574
575
576
577
578
579
580
581
582
583
584
585
586
587
588
589
590
591
592
593
594
595
596
597
598
599
600
601
602
603
604
605
606
607
608
609
610
611
612
613
614
615
616
617
618
619
620
621
622
623
624
625
626
627
628
629
630
631
632
633
634
635
636
637
638
639
640
641
642
643
644
645
646
647
648
649
650
651
652
653
654
655
656
657
658
659
660
661
662
663
664
665
666
667
668
669
670
671
672
673
674
675
676
677
678
679
680
681
682
683
684
685
686
687
688
689
690
691
692
693
694
695
696
697
698
699
700
701
702
703
704
705
706
707
708
709
710
711
712
713
714
715
716
717
718
719
720
721
722
723
724
725
726
727
728
729
730
731
732
733
734
735
736
737
738
739
740
741
742
743
744
745
746
747
748
749
750
751
752
753
754
755
756
757
758
759
760
761
762
763
764
765
766
767
768
769
770
771
772
773
774
775
776
777
778
779
780
781
782
783
784
785
786
787
788
789
790
791
792
793
794
795
796
797
798
799
800
801
802
803
804
805
806
807
808
809
810
811
812
813
814
815
816
817
818
819
820
821
822
823
824
825
826
827
828
829
830
831
832
833
834
835
836
837
838
839
840
841
842
843
844
845
846
847
848
849
850
851
852
853
854
855
856
857
858
859
860
861
862
863
864
865
866
867
868
869
870
871
872
873
874
875
876
877
878
879
880
881
882
883
884
885
886
887
888
889
890
891
892
893
894
895
896
897
898
899
900
901
902
903
904
905
906
907
908
909
910
911
912
913
914
915
916
917
918
919
920
921
922
923
924
925
926
927
928
929
930
931
932
933
934
935
936
937
938
939
940
941
942
943
944
945
946
947
948
949
950
951
952
953
954
955
956
957
958
959
960
961
962
963
964
965
966
967
968
969
970
971
972
973
974
975
976
977
978
979
980
981
982
983
984
985
986
987
988
989
990
991
992
993
994
995
996
997
998
999
1000

[-(N-metilamino)-propil]iminodibencilo.

El punto de fusión del hidrocioruro después de recristalizar en isopropanol fue 200-208°C. No se observó depresión al hacer el punto de fusión mixto de esta sal con una muestra pura de hidrocioruro de N-[3-(N-metilamino)-propil]iminodibencilo.

Pueden hacerse varios cambios y modificaciones del invento y, en la medida en que tales variaciones incorporan el espíritu de este invento, se entiende que están incluidas dentro del alcance de las reivindicaciones que figuran al final.

Esta solicitud, que corresponde a la presentada en E.U.A. el 9 de Marzo de 1962, bajo el número 172.560 se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente estatuto sobre Propiedad Industrial.

--- N C T A ---

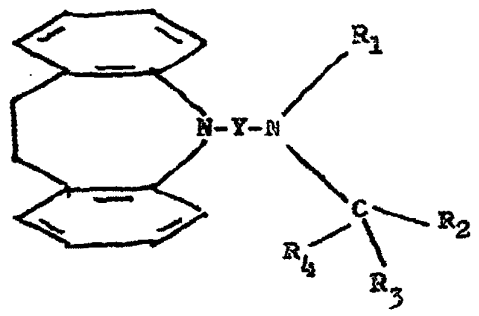
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de ésta Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1.- El procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

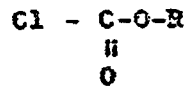


282620

5



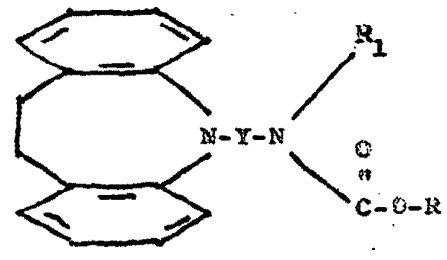
con un compuesto de la fórmula



10

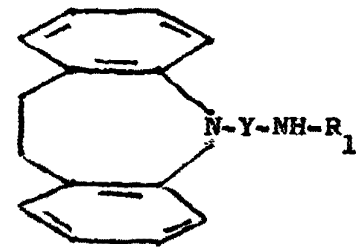
para producir un compuesto de la fórmula

15



e hidrolizar dicho compuesto con hidróxido bórico para formar un compuesto de la fórmula

20



25

2.- El procedimiento de la reivindicación 1 en el que R₂ es fenilo y R₃ y R₄ son hidrógeno.

3.- El procedimiento que comprende hacer reaccionar un N-(N-alcohol(bajo)-N-bencilamino)alcohol (bajo)-7 iminodibencilo con un cloroformiato de alcohol(bajo) para producir un N-(N-alcohol(bajo)-N-carbo-alcoxi (bajo)-amino alcohol (bajo)-7 iminodibencilo e hidrolizar dicho compuesto

30

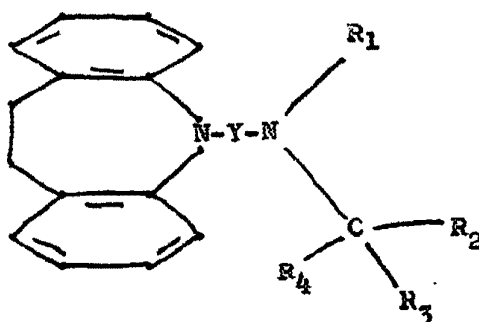


282620

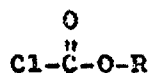
con hidróxido bórico para producir un N- γ -(N-alcohol(bajo) amino) alcohol(bajo γ iminodibencilo.

4.- El procedimiento que comprende hacer reaccionar N- γ -(N-metil-N-bencilamino)-propil γ iminodibencilo con cloroformiato de etilo para producir N- γ -(N-metil-N-carbetoxiamino)propil γ iminodibencilo e hidrolizar dicho compuesto con hidróxido bórico para producir N- γ -(N-metilamino)-propil γ iminodibencilo.

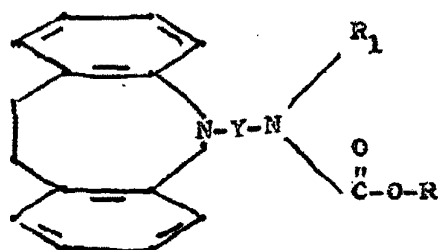
5.- El procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula



para producir un compuesto de la fórmula



donde Y es un alquileo bajo, R es un miembro del grupo constituido por alcohol bajo, arilo y aralcohol, R₁ es alcohol bajo, R₂ es arilo y R₃ y R₄ son miembros del gru-



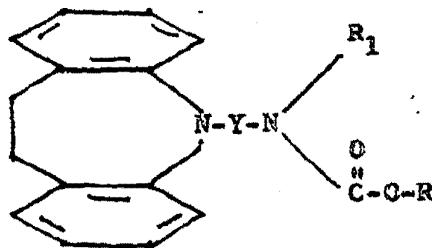
po constituido por hidrógeno y arilo.

6.- El procedimiento de la reivindicación 5 en el que R_2 es fenilo y R_3 y R_4 son hidrógeno.

7.- El procedimiento que comprende hacer reaccionar un N-[N-alcohilo(bajo)-N-bencilamino]-alcohol (bajo) iminodibencilo con un cloroformiato de alcohol bajo para producir un N-[N-alcohol(bajo)-N-carbo-alcoxi (bajo)-amino]alcohol (bajo) iminodibencilo.

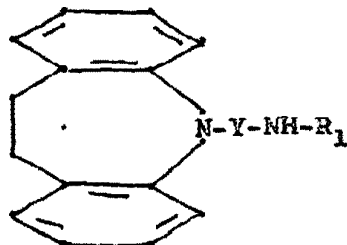
8.- El procedimiento que comprende hacer reaccionar N-[3-(N-metil-N-bencilamino)-propil]iminodibencilo con cloroformiato de etilo para producir N-[3-(N-metil-N-carbetoxiamino)propil]iminodibencilo.

9.- El procedimiento que comprende hidrolizar un compuesto de la fórmula



20

con hidróxido bórico para producir un compuesto de la fórmula



30 donde Y es un alquileo bajo, R es un miembro del grupo constituido por alcohol bajo, arilo y aralcohol, y R_1 es alco-

hilo bajo.

282620¹⁷



10.- El procedimiento que comprende hidrolizar un N-[(N-alcohol(bajo)-N-carbo-alcoxi(bajo)amino) alcohol(bajo)] iminodibencilo con hidróxido bórico para producir un N-[(N-alcohol(bajo)-amino) alcohol(bajo)] iminodibencilo.

11.- El procedimiento que comprende hidrolizar N-[3-(N-metil-N-carbetoxiamino)propil] iminodibencilo con hidróxido bórico para producir N-[3-(N-metilamino)-propil] iminodibencilo.

12.- "UN PROCEDIMIENTO DE PRODUCIR N-(ALCOHILAMINOCALCOHIL) IMINODIBENCILIO"

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de once hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid,

P. A.

7 JENE. 1963

Alberto de E...
Por...

E.F.G.